

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Services as First Class Mail in an envelope addressed to: Commissioner of Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on: MARCH 21, 2001

Name: SHARON McDaniel

Signature: Sharon McDaniel



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:**

101 08 271.1

**Anmeldetag:**

21. Februar 2001

**Anmelder/Inhaber:**

Schering Aktiengesellschaft, Berlin/DE

**Bezeichnung:**

Chinolin-, Isochinolin- und Phthalazinderivate  
als Antagonisten des Gonadotropin freisetzenden  
Hormons

**IPC:**

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 5. April 2002  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Ebert

## Chinolin-, Isochinolin- und Phthalazinderivate als Antagonisten des Gonadotropin freisetzenden Hormons

5

### Beschreibung

Das Gonadotropin freisetzende Hormon (GnRH) ist ein Hormon, welches überwiegend, aber nicht ausschließlich, in Säugern von Nervenzellen des Hypothalamus synthetisiert, über die Portalvene in die Hypophyse transportiert und reguliert an die gonadotrophen Zellen abgegeben wird. Durch Wechselwirkung mit seinem 7 Transmembrandomänen aufweisenden Rezeptor stimuliert GnRH die Produktion und die Freisetzung gonadotroper Hormone mittels der Second Messenger Inositol-1,4,5-trisphosphat und  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen. Die durch GnRH ausgeschütteten Gonadotropine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH) stimulieren die Produktion von Sexualsteroiden und die Keimzellreifung in beiden Geschlechtern. Zusätzlich zu GnRH (auch GnRH1 bezeichnet) gibt es zwei weitere Formen von GnRH, nämlich GnRH2 und 3.

20

Der GnRH-Rezeptor wird als pharmakologisches Target bei einer Reihe von Erkrankungen verwendet, die von einer funktionierenden Sexualhormonproduktion abhängig sind, beispielsweise Prostatakrebs, prämenopausalem Brustkrebs, Endometriose und uterinen Fibroiden. Bei diesen Erkrankungen können GnRH-Superagonisten oder -Antagonisten erfolgreich eingesetzt werden. Eine mögliche weitere Indikation bildet insbesondere die männliche Fertilitätskontrolle in Kombination mit einer Substitutionsdosis von Androgenen.

25

30

Ein Vorteil von GnRH-Antagonisten im Vergleich zu Superagonisten ist ihre unmittelbare Wirksamkeit bei der Blockierung der Gonadotropinsekretion. Superagonisten bewirken anfänglich eine Überstimulation der Hypophyse, die zu erhöhten Gonadotropin- und Sexualsteroidausschüttungen führt.

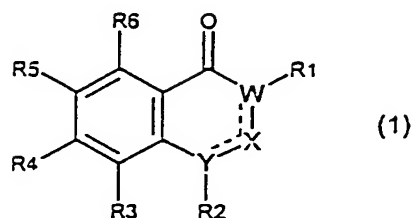
Diese hormonelle Reaktion wird aufgrund von Desensibilisierung und Herabregulierung der GnRH-Rezeptorkonzentrationen erst nach einer gewissen Verzögerung beendet. Möglicherweise können deshalb GnRH-Superagonisten, sowohl alleine als auch in Kombination mit Testosteron, die Spermaproduktion bei Männern nicht wirksam unterdrücken und sind somit nicht für die männliche Fertilitätskontrolle geeignet. Im Gegensatz dazu sind peptidische GnRH-Antagonisten, insbesondere in Kombination mit einer Substitutionsdosis von Androgen in der Lage, eine signifikante Oligozoospermie im Menschen hervorzurufen.

Peptidische GnRH-Antagonisten haben jedoch eine Reihe von Nachteilen. So weisen sie eine erheblich geringere Wirksamkeit als Superagonisten auf und müssen folglich in erheblich höheren Dosierungen verabreicht werden. Auch ist ihre orale Bioverfügbarkeit gering, sodass sie durch Injektion verabreicht werden müssen. Wiederholte Injektionen führen wiederum zu einer Verringerung der Compliance. Darüber hinaus ist die Synthese von peptidischen GnRH-Antagonisten im Vergleich zu nicht-peptidischen Verbindungen aufwendig und kostspielig.

Chinolin-Derivate als nichtpeptidische GnRH-Antagonisten werden beispielsweise in WO97/14682 offenbart. Bisher konnten jedoch keine nichtpeptidischen GnRH-Antagonisten auf den Markt gebracht werden.

Die der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand darin, neue GnRH-Antagonisten bereitzustellen, die bekannten peptidischen Verbindungen überlegen sind und eine wirksame Alternative zu bekannten nichtpeptidischen Verbindungen darstellen. Die neuen GnRH-Antagonisten sollen sowohl eine hohe Wirksamkeit als auch eine hohe orale Bioverfügbarkeit besitzen. Weiterhin sollten sie einfach und mit möglichst geringen Kosten synthetisiert werden können.

Diese Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen der allgemeinen Formel (1):



5  
worin

10  
R<sup>1</sup> (a) eine Acylgruppe -CO-R<sub>11</sub> oder CN ist, wobei R<sub>11</sub> ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 10 C-Atomen, oder eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenyl-, Furan- oder Thiophengruppe ist,

15  
(b) eine Carbonsäureestergruppe -CO-OR<sub>12</sub> oder Carbonsäuramid-gruppe -CO-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> oder eine Gruppe -SO<sub>x</sub>-R<sub>12</sub> mit X = 0, 1 oder 2 oder -SO<sub>2</sub>-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> ist, wobei R<sub>12</sub> ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Arylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter Phenylrest ist und R<sub>13</sub> ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sein kann, oder

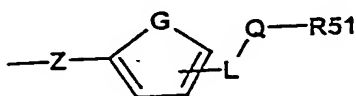
20  
25  
(c) die Gruppe -A-NR<sub>14</sub>-CO-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> ist, worin A eine ggf. durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe substituierte Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen, insbesondere mit 1 C-Atom, eine Carbonylgruppe, ein

Sauerstoffatom oder die Gruppe  $-\text{SO}_x-$  mit  $X = 0, 1$  oder  $2$  ist, R14 und R15 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sind und R16 eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-10 C-Atomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter heterocyclischer Ring ist,

R2 eine Gruppe  $-\text{CH}(\text{R21})\text{R22}$ , wobei R21 ein Wasserstoffatom, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -Alkylgruppe oder ein ggf. substituierter Phenylring und R22 ein ggf. substituierter Phenylring oder Naphthylring sind, oder eine Gruppe  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R23})\text{R24}$ , mit R23 und R24 in der Bedeutung eines ggf. substituierten Phenylringes ist,

R3 und R4 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen sind und R3 auch ein Halogenatom sein kann,

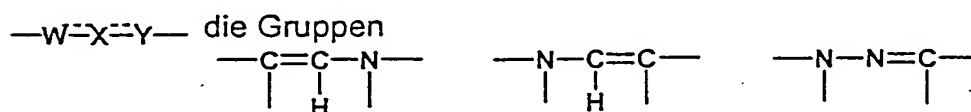
R5 eine über den Rest Z verknüpfte Gruppe ist,



worin G  $-\text{C}=\text{C}-$ ,  $-\text{C}=\text{N}-$ ,  $-\text{N}=\text{C}-$ , ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Z eine Direktbindung, ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, die Gruppe  $\text{CH-R52}$  oder  $-\text{CHR52-CH-R53-}$ , wobei R52 und R53 unabhängig von einander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe und n der Zahlen 1 und 2 haben, eine  $-\text{C}\equiv\text{C}-$  Dreifachbindung oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe  $-\text{CR52}=\text{CR53-}$  oder  $\text{C}=\text{CR52R53}$  ist, wobei R52 und R53 unabhängig voneinander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder

eine Carbonyl- oder  $-SO_x$ -Gruppe mit  $X = 0, 1$  oder  $2$  ist und R51 eine ggf. durch eine Alkylgruppe substituierte Amino- oder eine gerade oder verzweigte, ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Alkylgruppe oder eine ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Cycloalkylgruppe mit 3-7 Ringgliedern ist,

R6 die Gruppe  $CH_2-N(R61)R62$  ist, wobei R61 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R62 eine Alkylgruppe oder eine ggf. substituierte Aralkylgruppe oder Heteroarylalkylgruppe mit 7- 20 C-Atomen sind und



in jeder Orientierung bedeuten kann, ferner alle Stereoisomeren der genannten Strukturen sowie Salze derselben mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen.

In den Verbindungen der Formel (1) bedeuten beispielhaft

In R1 *Gerade oder verzweigte Alkylkette:* Eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe, eine n- Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl-, n- Nonyl, n-Decyl-Gruppe. Die Methyl- oder Ethylgruppe ist bevorzugt.

*Eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe,:* eine Phenyl-, eine o-, m- p- Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-,

3,4-, 3,5-Dimethyl-oder -Diethylphenylgruppe, eine o-, m-, p-Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-, Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodphenylgruppe oder eine Naphthylgruppe, Bevorzugt ist eine Phenylgruppe.

*Eine ggf. substituierte Furan- oder Thiophengruppe:* eine unsubstituierte 2- oder 3-Thienyl- oder 2- oder 3-Furylgruppe oder eine 3-Methyl-, 3-Ethyl-, 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-, 3-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-2-furyl- oder 2-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe. Bevorzugt ist eine 2-Thienyl oder 2-Furylgruppe.

*Eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen:* eine Benzylgruppe, eine 1-Phenyl-ethyl-, -propyl-, -butyl-, -hexyl-, -2-methylethyl-, -2-ethylethyl-, -2,2-dimethylethyl-gruppe, eine o-, m- p-Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5'-Dimethyl- oder -Diethylbenzylgruppe, eine 2', 3', 4' - Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5' -, Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodbenzylgruppe oder eine 2- oder 3-Naphthylmethylgruppe, eine 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 5-Phenylpentylgruppe.

*Eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe:* eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe.

5

*Ein Cycloalkylrest:* ein Cyclopropan-, Cyclobutan-, Cyclopentan-, Cyclohexan-, Cycloheptan-, Dekahydronaphthalinrest.

10

*Ein Cycloalkylalkylrest:* ein Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-methylrest, ein 1-Cyclopropyl-, 1-Cyclobutyl-, 1-Cyclopentyl-, 1-Cyclohexyl-, 1-Cycloheptyl-ethylrest, ein 2-Cyclopropyl-, 2-Cyclobutyl-, 2-Cyclopentyl-, 2-Cyclohexyl-, 2-Cycloheptyl-ethylrest.

15

*Ein Heterocyclischer Ring:* eine unsubstituierte 2- oder 3-Thienyl- oder 2- oder 3-Furylgruppe oder eine 3-Methyl-, 3-Ethyl-, 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-, 3-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-2-furyl- oder -2-thienylgruppe, eine 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-3-furyl- oder -3-thienylgruppe, eine unsubstituierte 2-, 3- oder 4-Pyridylgruppe oder eine 3-Methyl-, 3-Ethyl-, 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-, 3-Jod-2-pyridylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 5-Brom-, 4-Jod-2-pyridylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-2-pyridylgruppe, eine 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Fluor-, 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Jod-3-

20

25

30



pyridylgruppe, eine 4-Methyl-, 4-Ethyl-, 4-Fluor-, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Jod-3-pyridylgruppe, eine 5-Methyl-, 5-Ethyl-, 5-Fluor-, 5-Chlor-, 5-Brom-, 5-Jod-3-pyridylgruppe, eine 2-, 4-, 5-, 6-Pyrimidinylgruppe, eine 3-, 4-, 5-, 6-Pyridazinylgruppe oder eine 2-oder 3-Pyrazinylgruppe.

In R2

*Eine Alkylgruppe:* eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist ein Wasserstoffatom.

*Ein ggf. substituierter Phenylring oder Naphthylring:* eine Phenyl-, eine o-, m-, p-Methyl-, -Ethyl-, -Propyl-, -Isopropylphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-Dimethyl- oder -Diethylphenylgruppe, eine o-, m-, p- Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodphenylgruppe, eine o-, m-, p-Trihalogenmethylphenylgruppe, eine 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5 Di-trihalogen-phenylgruppe, eine o-, m-, p-Methoxy-, -Ethoxy-, -Propoxy-, -Isopropoxyphenylgruppe oder eine Naphthylgruppe. Bevorzugt ist eine 2,5-Difluorphenylgruppe.

In R3  
und R4

*Eine Alkylgruppe:* eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist ein Wasserstoffatom.

In R5

*Eine Alkylgruppe:* eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist ein Wasserstoffatom.

In R6 *Eine Alkylgruppe:* eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen wie eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-, iso-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, 2,2-Dimethylpropyl- oder 3-Methylbutylgruppe. Bevorzugt ist eine Methylgruppe.

5

*Eine Aalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen:* eine Benzylgruppe, eine 1-Phenyl-ethyl-, -propyl-, -butyl-, -hexyl-, -2-methylethyl-, -2-ethylethyl-, -2,2-dimethylethylgruppe, eine o-, m- p-Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropylbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5'-Dimethyl- oder -Diethylbenzylgruppe, eine 2',3',4'-Fluor-, Chlor-, Brom-, Jodbenzylgruppe, eine 2',3', 2',4', 2',5', 2',6', 3',4', 3',5'-, Difluor-, Dichlor-, Dibrom-, oder Dijodbenzylgruppe oder eine 2- oder 3-Naphthylmethylgruppe, eine 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, 5-Phenylpentylgruppe.

10

15

*Eine Heteroaralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen:* eine 2-, 3- oder 4-Pyridyl-methyl-, -ethyl-, oder -propylgruppe, eine 2- oder 3-Furyl-methyl-, -ethyl-, oder -propylgruppe, eine 2- oder 3-Thienyl-methyl-, -ethyl-, oder -propylgruppe, eine 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Indolyl-methyl-, -ethyl- oder -propylgruppe. Bevorzugt ist die Benzylgruppe.

20

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (1), bei denen  

$$W-X-Y \text{ die Gruppe } \begin{array}{c} \text{N} - \text{C} = \text{C} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \end{array} \text{ oder } \begin{array}{c} \text{N} - \text{N} = \text{C} \\ | \quad | \end{array} \text{ ist.}$$

30 Wenn R1 die Gruppe -CO-R11 ist, dann hat R11 beispielsweise die bevorzugte Bedeutung Methyl, Ethyl, i-Propyl, Phenyl, 2-Thienyl und 2-Furyl. Wenn R1 die Bedeutung -CO-OR12 hat, dann kann R12 beispielsweise bevorzugt Methyl, Ethyl oder i-Propyl sein.

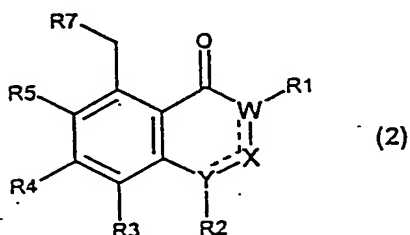
Weiterhin sind Verbindungen bevorzugt, bei denen R<sup>2</sup> eine am aromatischen Ring durch ein oder mehrere Halogenatome, insbesondere Fluoratome substituierte aromatische Gruppe, z. B. eine Benzylgruppe, beispielsweise eine 2',6'-Difluorbenzylgruppe ist. Ebenfalls bevorzugt sind  
 5 Verbindungen, bei denen mindestens einer von R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>, insbesondere beide, Wasserstoffatome sind.

Eine bevorzugte Bedeutung von Z ist eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom, während G vorzugsweise eine -C=C-Gruppe bedeutet. L ist bevorzugt eine NH-Gruppe, während Q vorzugsweise eine Carbonylgruppe und R<sup>51</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ist. Besonders bevorzugte Bedeutungen für R<sup>61</sup> sind Wasserstoffatome oder C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppen, insbesondere Methylgruppen und für R<sup>62</sup> ein Aralkylrest, z.B. eine Benzylgruppe.  
 10

15

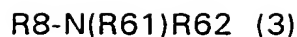
Die Herstellung der Verbindungen (1) erfolgt vorzugsweise durch

(a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2)



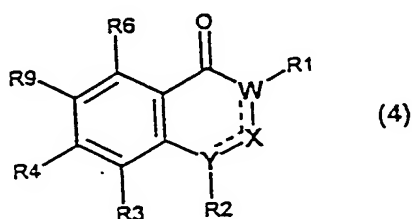
20

wobei R<sup>7</sup> eine Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Arylsulfonylgruppe bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3)  
 25

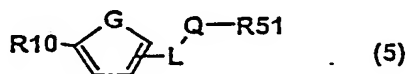


wobei R8 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom, wie z. B. ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium- oder Bariumatom bedeutet und R61 und R62 die bei Verbindung (1) angegebenen Bedeutungen haben,

(b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (4)



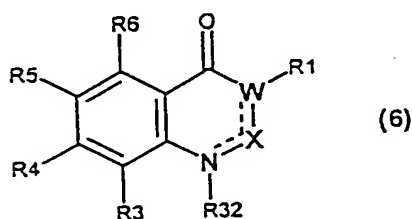
worin R9 die Gruppe  $-OSO_2C_nF_{2n+1}$ , ein Halogenatom, besonders ein Brom- oder Jodatom oder eine andere Abgangsgruppe ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (5)



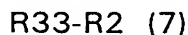
wobei R10 eine ein Metall enthaltende Gruppe, wie eine Trialkylzinnggruppe, eine Halogenmagnesiumgruppe oder eine ein Nichtmetall enthaltende Gruppe, wie Bor, Silizium etc. enthaltende Gruppe, eine Dialkoxybor- oder eine Dihydroxyborgruppe, eine ggf. in ein Metallsalz, wie z. B. ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Barium-, Silber- oder Kupfersalz, überführte Hydroxy- oder Mercapto-

Gruppe, die Gruppe  $-C\equiv C-R_{31}$  oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe  $-CR_{52}=CR_{53}R_{31}$  oder  $-CR_{31}=CR_{52}R_{53}$  ist, worin  $R_{31}$  eine ein Metall- oder ein Nichtmetall, wie Bor, Silizium etc. enthaltende Gruppe, wie eine Trialkylzinnguppe, eine Halogenmagnesiumgruppe, eine Dialkoxybor- oder eine Dihydroxyborgruppe, ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit oder ohne Mitwirkung eines Katalysators, wie z. B. Kupfer, Nickel, Palladium, Platin oder organische Derivate der genannten Metalle;

(c) wenn Y in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (6)

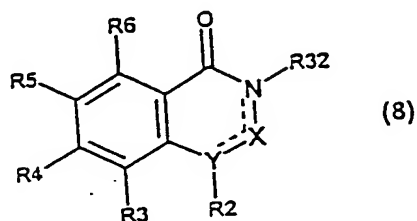


wobei  $R_{32}$  ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom, wie z. B. ein Lithium-, Natrium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Barium-, Silber- oder Kupferatom, bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (7)



wobei  $R_{33}$  eine Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Arylsulfonylgruppe, bedeutet und  $R_2$  die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat, oder

- (d) wenn W in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (8)



wobei R32 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom, wie z. B. ein Lithium-, Kalium-, Cäsium-, Calcium-, Barium-, Silber- oder Kupferatom, bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (9)



wobei R33 eine Abgangsgruppe, z.B. ein Halogenatom oder eine Alkyl-, Perfluoralkyl- oder Arylsulfonylgruppe, bedeutet und R1 die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (1) können als Antagonisten des Gonadotropin-freisetzenden Hormons beispielsweise zur männlichen Fertilitätskontrolle, zur Hormontherapie, zur Behandlung weiblicher Sub- und Infertilität, zur weiblichen Empfängnisverhütung und zur Tumorbekämpfung eingesetzt werden.

In der männlichen Fertilitätskontrolle bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Verringerung der Spermatogenese. Vorzugsweise erfolgt eine kombinierte Verabreichung mit Androgenen, z.B. Testosteron oder Testosteron-Derivaten, wie etwa Testosteronestern. Die Verabreichung der

Testosteron-Derivate kann beispielsweise durch Injektion, z.B. durch intramuskuläre Depotinjektion erfolgen.

Auch in der Hormontherapie, beispielsweise zur Behandlung von Endometriose, Uterus-Leiomyomen und uterinen Fibroiden können die Verbindungen (1) gegebenenfalls in Kombination mit anderen Hormonen, z.B. Östrogenen oder/und Progestinen, eingesetzt werden. Besonders bevorzugt sind Kombinationen der erfindungsgemäßen GnRH-Antagonisten und gewebe selektiven partiellen Östrogenagonisten wie Raloxifen®. Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Verbindungen (1) zur Erhöhung der weiblichen Fertilität, beispielsweise durch Induzierung der Ovulation, und der Behandlung von Sterilität eingesetzt werden.

Andererseits sind die Verbindungen (1) auch für die Empfängnisverhütung bei Frauen geeignet. So kann der GnRH-Antagonist an den Tagen 1 bis 15 des Zyklus zusammen mit Östrogen, vorzugsweise mit sehr geringen Östrogendosierungen, verabreicht werden. An den Tagen 16 bis 21 des Einnahmezyklus wird Progestagen der Östrogen-GnRH-Antagonist-Kombination zugesetzt. Der GnRH-Antagonist kann kontinuierlich über die gesamte Zyklusdauer verabreicht werden. Auf diese Weise kann eine Verringerung der Hormondosierungen und somit eine Verringerung der Nebenwirkungen von unphysiologischen Hormonspiegeln erreicht werden. Weiterhin können vorteilhafte Wirkungen bei Frauen erzielt werden, die an polyzystischem Ovariensyndrom und Androgen-abhängigen Erkrankungen wie Akne, Seborrhoe und Hirsutismus leiden. Auch ist eine verbesserte Zykluskontrolle gegenüber bisherigen Verabreichungsmethoden zu erwarten. Weitere Indikationen sind benigne Prostatahyperplasie, Gonadenprotektion bei Chemotherapie, kontrollierte Ovarienstimulation/ künstliche Reproduktionstechniken, frühkindliche Entwicklungsstörungen, z.B. Pubertas praecox und polyzystische Ovarien.

Schließlich können die erfindungsgemäßen GnRH-Agonisten auch für die Behandlung von hormonabhängigen Tumorerkrankungen, wie prämenopausalem Brustkrebs, Prostatakrebs, Eierstockkrebs und Endometriumkrebs eingesetzt werden, indem sie die endogenen Sexualsteroidhormone unterdrücken.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen (1) sind als GnRH-Antagonisten zur Verabreichung für den Menschen, jedoch auch für veterinärmedizinische Zwecke, z.B. bei Haus- und Nutztieren, aber auch bei Wildtieren geeignet.

Die Verabreichung kann auf bekannte Art und Weise beispielsweise oral, topisch, rektal, intravaginal, nasal oder durch Injektionen erfolgen. Die orale Verabreichung ist bevorzugt. Die Verbindungen (1) werden in eine verabreichungsfähige Form gebracht und gegebenenfalls mit pharmazeutisch akzeptablen Träger- bzw. Verdünnungsmitteln vermischt werden. Die orale Verabreichung kann beispielsweise in fester Form als Tablette, Kapsel, Dragee oder Pulver, jedoch auch in Form einer trinkbaren Lösung erfolgen. Die nicht orale Verabreichung kann beispielsweise durch intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Injektion oder durch Salben, Cremes oder Suppositorien erfolgen. Gegebenenfalls kann auch eine Verabreichung als Retardform erfolgen. Die Dosierung kann je nach Art der Indikation, der Schwere der Erkrankung, dem Alter, Geschlecht, Körpergewicht und der Sensitivität des zu behandelnden Subjekts variieren. Vorzugsweise werden Dosierungen von 0,01 bis 30 mg, besonders bevorzugt von 0,1 bis 3 mg und am meisten bevorzugt von 0,1 bis 1 mg pro kg Körpergewicht und Tag verabreicht. Die Verabreichung kann in einer einzigen Dosis oder mehreren getrennten Dosierungen erfolgen.

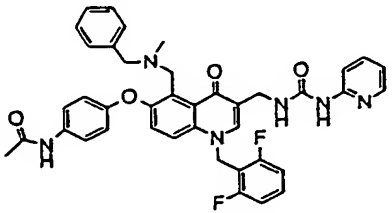
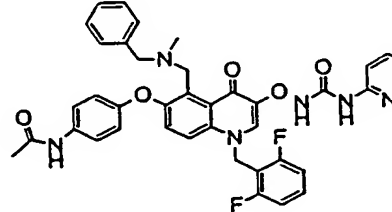
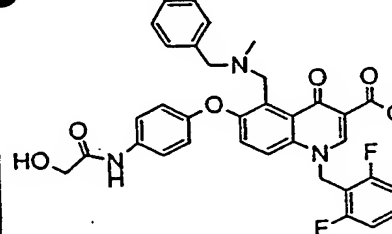
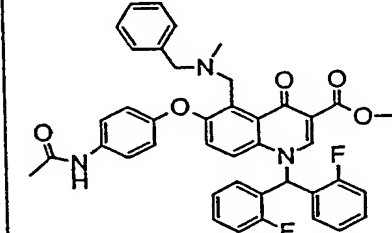
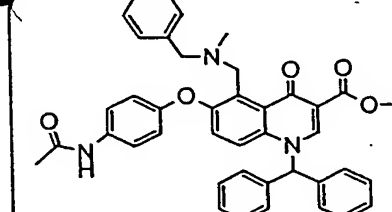
Im Folgenden ist eine Reihe besonders bevorzugter Verbindungen (1) aufgelistet:



# Besonders bevorzugte Verbindungen

	6-(4-Acetamidophenyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester
	6-(4-Acetamidophenyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester
	6-(4-Acetamidophenyl)-3-isobutyryl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin
	6-(2-Acetamido-5-pyridyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-isopropylester
	6-(3-Acetamido-6-pyridyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester
	6-(5-Acetamido-2-thienyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester

	<p>6-[1-(4-Acetamidophenyl)-vinyl]-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester</p>
	<p>R- und S- und R,S-6-[1-(4-Acetamidophenyl)-ethyl]-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester</p>
	<p>5-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-methansulfonylamidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester</p>
	<p>6-(3-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester</p>
	<p>6-(2-Acetamido-5-pyridyloxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester</p>
	<p>6-(2-Methylaminocarbonyl-5-pyridyloxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester</p>

	<p>1-[6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-yl)-methyl]-3-pyridin-2-yl-harnstoff</p>
	<p>1-[6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-yl]-oxy]-3-pyridin-2-yl-harnstoff</p>
	<p>6-(4-Hydroxyacetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester</p>
	<p>6-(Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-[bis-(2-fluor-phenyl)-methyl]-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester</p>
	<p>6-(Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-diphenylmethyl-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester</p>

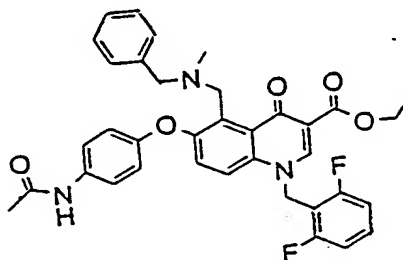
Weiterhin soll die Erfindung durch die folgenden Beispiele erläutert werden.

### Ausführungsbeispiele

5

#### Beispiel 1

6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



10

78 mg 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 3 ml Dimethylformamid, wurden mit 84  $\mu$ l N-Methylbenzylamin und 84  $\mu$ l N,N-Diisopropyl-ethylamin bei 0°C versetzt und bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 20 ml wässriger Natriumbicarbonatlösung wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und danach mit n-Hexan gewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Man erhält 70 mg der Titelverbindung.

20

NMR:  $\delta$  = 1.3 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 1.9 (s; 3H; NCH<sub>3</sub>); 2.05 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 3.55 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 4.27 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 4.91 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 5.68 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 6.85 (d; 2H; ArCH); 7.1-7.22 (m; 7H; ArCH); 7.26 (d; 1H; ArCH); 7.42-7.6 (m; 4H; ArCH); 8.72 (s; 1H; NCH); 9.9 (s; 1H; NH)

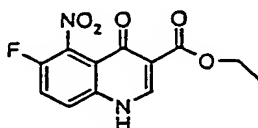
25

7.26 (d; 1H; ArCH); 7.42-7.6 (m; 4H; ArCH); 8.72 (s; 1H; NCH); 9.9 (s; 1H; NH)

MS: FAB:  $M^+ + 1 = 526$  [ $M = 525$ ]

- 5 Das Ausgangsmaterial, 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chloromethyl)-1-(2',6'-difluor-benzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, wurde auf folgendem Weg erhalten:

- 10 a. 1,4-Dihydro-6-fluor-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester



- 15 50 g 4-Fluor-3-nitroanilin und 69 g Ethoxymethylenmalonsäure-diethylester wurden 3 Stunden auf 120°C erwärmt. Das Gemisch wurde auf n-Hexan gegeben, 2 Stunden gerührt und das kristalline Material abgesaugt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhält 93 g N-(4-Fluor-3-nitrophenyl)-aminomethylenmalonsäure-diethylester. In 3 Portionen zu 31 g wird dieser zu jeweils 150 ml eines auf 260°C vorgeheizten Gemisches aus 26,5% Diphenyl und 73,5% Diphenylether (DOWTHERM A<sup>®</sup>) gegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wird mit 500 ml n-Hexan verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Man erhält insgesamt 64 g eines Gemisches von 1,4-Dihydro-6-fluor-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester und von 1,4-Dihydro-6-fluor-7-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester.
- 25

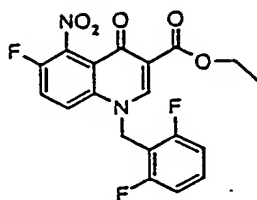
NMR:  $\delta$  = 1.31 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.25 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 7.88 (s; 1H; ArCH; Isomer A); 7.92 (s; 1H; ArCH; Isomer A); 8.1 (d; 1H; ArCH;

Isomer B); 8.45 (d; 1H; ArCH; Isomer B); 8.59 + 8.69 (2s; je 1H; NCH; A + B)

MS: E I:  $M^{\oplus} = 280$  [M = 280]

5

b. 1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-fluor-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäureethylester

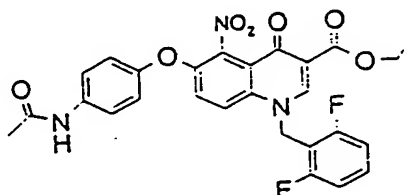


22 g des vorstehend beschriebenen Gemisches werden in 500 ml Dimethylformamid mit 16 g Kaliumcarbonat und 23,7 g 2,6-Difluorbenzylbromid 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 1 l wässrige Ammoniumchloridlösung gegeben und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Eindampfen im Vakuum werden 500 ml n-Hexan zugegeben und es wird 15 Minuten gerührt. Nach Dekantieren der Hexanphase wird der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält 10,4 g der Titelverbindung.

NMR:  $\delta$  = 1.3 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.25 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.84 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 7.15 - 7.25 (m; 2H; ArCH); 7.45 - 7.55 (m; 1H; ArCH); 7.92 (dd; 1H; ArCH); 8.04 - 8.14 (m; 1H; ArCH); 8.96 (s; 1H; NCH);

MS: E I:  $M^{\oplus} = 406$  [M = 406]

- c. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



5

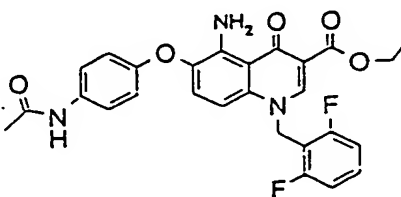
3,74 g 4-Acetamidophenol in 40 ml Dimethylformamid werden mit 733 mg Natriumhydrid (80% in Mineralöl) versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird diese Lösung zu 5 g der vorstehend beschriebenen Verbindung, gelöst in 40 ml Dimethylformamid, gegeben. Nach 5 Stunden bei Raumtemperatur wird das Gemisch auf Eiswasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan / 2-Propanol 95:5) erhält man 5,17 g der Titelverbindung.

15 NMR:  $\delta$  = 1.3 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.03 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.27 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.79 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 7.01 (d; 2H; ArCH); 7.13 - 7.23 (m; 2H; ArCH); 7.43 - 7.56 (m; 2H; ArCH); 7.61 (d; 2H; ArCH); 7.8 (d; 1H; ArCH); 8.93 (s; 1H; NCH); 9.97 (1H; S; NH)

MS: E I:  $M^{\oplus} = 537$  [M = 537]

20

- d. 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-amino-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



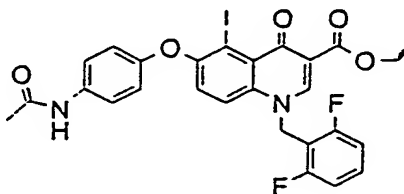
5,1 g der vorgenannten Verbindung werden in 650 ml Methanol mit 510 mg Palladium/Kohle (10%) hydriert. Nach Absaugen vom Katalysator und Eindampfen erhält man 4,55 g der Titelverbindung.

5 NMR:  $\delta$  = 1.29 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.02 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 3.25 (s; 2H; NH<sub>2</sub>); 4.25 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.55 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 6.55 (d; 1H; ArCH); 6.86 (d; 2H; ArCH); 7.07 (d; 1H; ArCH); 7.1 - 7.22 (m; 2H; ArCH); 7.4 - 7.55 (m; 3H; ArCH); 8.71 (s; 1H; NCH); 9.8 (s; 1H, NH);

10 MS: E I: M<sup>+</sup> = 507 [M = 507]

e. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-jod-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

15



2 g der vorgenannten Verbindung werden im Gemisch von 24 ml konzentrierter Schwefelsäure und 12 ml Wasser gelöst und bei 0°C mit 325 mg Natriumnitrit in 4 ml Wasser versetzt. Nach 15 Minuten wird mit Natriumbicarbonatlösung ein pH von 3 eingestellt und 100 mg Harnstoff zugegeben. Dann werden 723 mg Kaliumjodid in 0,5 ml Wasser zugesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan / Methanol (95:5, v/v) wird die organische Phase mit wässriger Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan mit 0-15% Isopropanol) erhält man 697 mg der Titelverbindung.

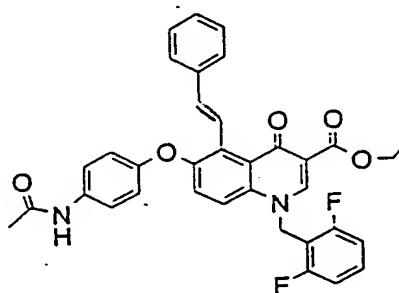


zugegeben. Dann werden 723 mg Kaliumjodid in 0,5 ml Wasser zugesetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan / Methanol (95:5, v/v) wird die organische Phase mit wässriger Natriumthiosulfatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan mit 0-15% Isopropanol) erhält man 697 mg der Titelverbindung.

NMR:  $\delta$  = 1.3 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.02 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.25 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5,71 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 6.83 (d; 2H; ArCH); 7.1 - 7.2 (2H; m; ArCH); 7.3 (d; 1H; ArCH); 7.41 - 7.63 (m; 4H; ArCH); 8.83 (s; 1H; N-CH); 9.95 (s; 1H; NH)

MS: es:  $M^+ + 1 = 493$  [ $M = 492$ ]

f. **6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-5-styryl-chinolin-3-carbonsäure-ethylester**



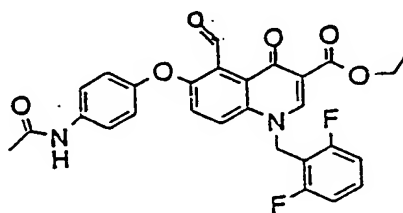
550 mg der oben genannten Jodverbindung, 198 mg Styrylboronsäure, 55 mg Tetrakis-triphenylphosphin-palladium(0), 1,1 ml 2 molare Natriumcarbonatlösung, 2,2 ml Ethanol und 22 ml Toluol werden 6 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wird Wasser zugesetzt, mit Dichlormethan

7.28 (m; 3H; ArCH); 7.3 - 7.68 (m; 9H; ArCH); 7.86 (d; 1H; CH=CH); 8.75 (s; 1H; NCH); 9.72 (1H; S; NH)

MS: es:  $M^{\oplus} + 1 = 595$  [M = 594]

5

g. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-formyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



10

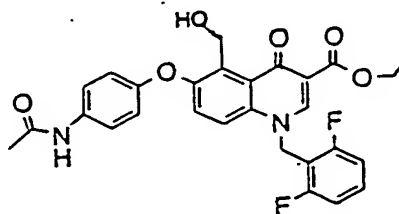
450 mg der oben genannten Styrylverbindung werden in 25 ml Tetrahydrofuran und 7 ml Wasser gelöst und mit 0,11 ml einer 2,5 prozentigen Lösung von Osmiumtetroxid in tert. Butanol versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 482 mg, nach 20 und 22

15 Stunden 100 mg und nach 24 Stunden weitere 100 mg Natriumperjodat zugesetzt. Nach 26 Stunden wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wird eingedampft. Man erhält 352 mg der Titelverbindung als Schaum.

20 NMR:  $\delta$  = 1.29 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.01 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.27 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.71 (s; NCH<sub>2</sub>); 6.91 (d; 2H; ArCH); 7.12 - 7.22 (m; 2H; ArCH); 7.4 (d; 1H; ArCH); 7.43 - 7.64 (m; 3H; ArCH); 7.72 (d; 1H; ArCH); 9.0 (d; 1H; NCH); 9.97 (s; 1H; NH); 10.44 (s; 1H; CHO)

25 MS: FAB:  $M^{\oplus} + 1 = 521$  [M = 520]

h. 6-(4-Acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-5-hydroxymethyl-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

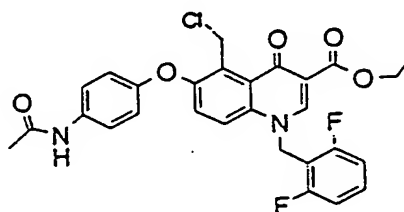


300 mg des oben genannten Aldehyds werden in 13,8 ml Essigsäure gelöst und im Abstand von 10 Minuten mit 3 Portionen von je 10 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel (Eluent Dichlormethan mit 0-10% Isopropanol) erhält man 129 mg der Titelverbindung als Schaum.

MNR:  $\delta$  = 1.31 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.02 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.27 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 4.86 (d; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.12 (t; 1H; OH); 5.8 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 6.85 (d; 2H; ArCH); 7.12 - 7.22 (m; 2H; ArCH); 7.38 (d; 1H; ArCH); 7.42 - 7.59 (m; 3H; ArCH); 7.63 (d; 1H; ArCH); 8.94 (s; 1H; NCH); 9.5 (s; 1H, NH)

MS: FAB:  $M^+ + 1 = 523$  [M = 522]

- i. 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-chlormethyl-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro -4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



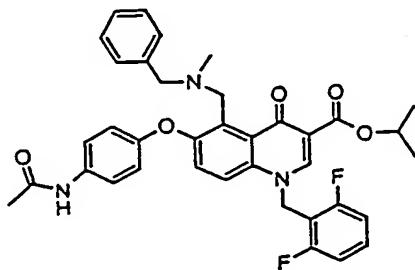
80 mg des vorstehend genannten Alkohols werden in 2 ml Dichlormethan gelöst und mit 0,1 ml Thionylchlorid versetzt. Nach 20 Minuten bei Raumtemperatur wird Wasser zugegeben, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird eingedampft. Man erhält 80 mg der Titelverbindung als Schaum.

NMR:  $\delta$  = 1.33 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.3 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.66 (s; 2H; CH<sub>2</sub>Cl); 5.75 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 6.98 (d; 2H; ArCH); 7.13 - 7.25 (m; 2H; ArCH); 7.3 (d; 1H; ArCH); 7.53 (t; 1H; ArCH); 7.61 (d; 2H; ArCH); 7.68 (d; 1H; ArCH); 8.82 (s; 1H; NCH); 9.98 (s; 1H; NH)

MS: es:  $M^+ + 1 = 541 / 543$  [M = 540/542]

### Beispiel 2

6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-2-propylester



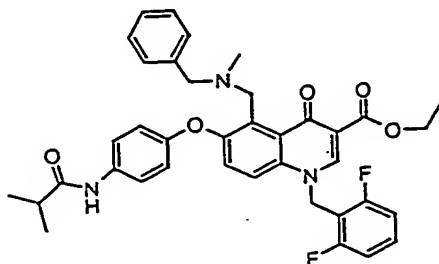
5

Diese Verbindung entsteht aus 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester durch Erhitzen mit Titan-tetraisopropylat in Isopropanol.

10

### Beispiel 3

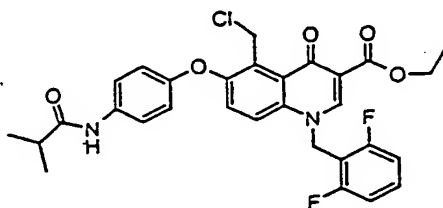
5-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester



15

Diese Verbindung entsteht analog Beispiel 1 aus 5-(Chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethyl ester und N-Methylbenzylamin als Schaum.

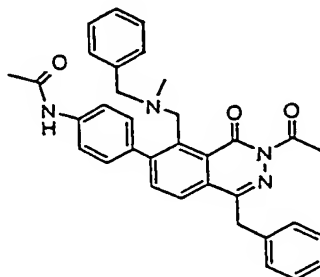
- 5 a. 5-(Chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethyl ester



- 10 Diese Verbindung wird erhalten, wenn man in Beispiel 1/c. 4-Isobutyramidophenol anstelle 4-Acetamidophenol verwendet und analog Beispiel 1/d. bis Beispiel 1/i. weiter umsetzt.

#### Beispiel 4

- 15 3-Acetyl-6-(4-acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-phthalazin-4-on



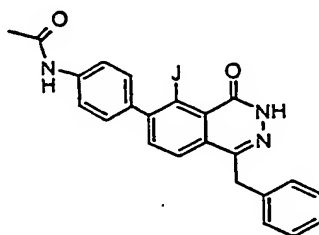
Man erhält die Titelverbindung, indem man 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-phthalazin-4-on in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Natriumhydroxid mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid umsetzt.

5

6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-phthalazin-4-on erhält man auf folgendem Wege:

a. 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl- 5-jod-phthalazin-4-on

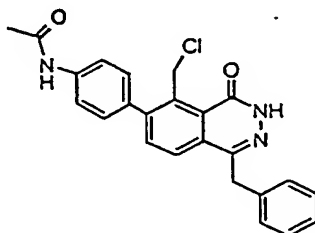
10



1-Benzyl-5,6-dijod-phthalazin-4-on (Indian J. Chem. 16B, 1978, 301-304) werden analog Beisp. 1/f. mit 1 Äquivalent 4-Acetamidophenyl-boronsäure umgesetzt. Die Titelverbindung erhält man rein durch Chromatographie an Kieselgel.

15

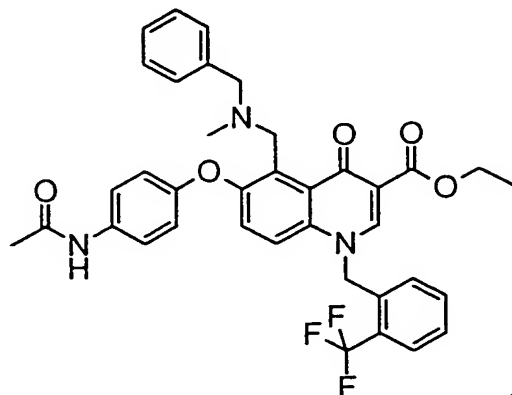
b. 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-chlormethyl-phthalazin-4-on



20

Beispiel 5

6- ( 4-Acetamidophenoxy ) - 5- ( N-benzyl - N - methylamino -methyl ) -1,4-dihydro - 4-oxo - 1 - ( 2'- trifluormethylbenzyl ) - chinolin - 3-carbonsäure - ethylester



130 mg (0,226 mmol) 6-(4-Acetamidophenoxy)-5- (chlormethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2'-trifluormethylbenzyl)-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 5 ml DMF, werden bei -5° C mit 125 µl N,N-Diisopropyl-ethylamin und 126 µl ( 0,97 mmol ) N-Benzyl-methylamin versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man 20 Stunden nachrühren und gibt anschließend das Reaktionsgemisch zu 50 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet . Die weitere Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Eluationsmittel aus 90 Teilen Dichlormethan, 10 Teilen Ethanol und 1 Teil konz. Ammoniak (R<sub>f</sub> : 0,38).2

Es werden 45 mg der Titelverbindung als Schaum erhalten.

MS / Molpeak , M<sup>+</sup> = 658

Das Ausgangsmaterial 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2'-trifluormethylbenzyl)- chinolin-3-carbonsäure-ethylester wird analog dem in den Beispielen 1a bis 1i beschriebenen Weg unter



Verwendung von 2'-Trifluormethyl-benzylbromid an Stelle von 2,6-Difluormethylbenzylbromid hergestellt .

5      **Beispiel 6**

6-(4-Methylaminocarbonyl-phenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

10      35 mg (0.061 mmol) 6-(4-Methylaminocarbonyl-phenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 1.3 µl DMF, werden bei 0°C mit 35 µl N,N-Diisopropyl-ethylamin und 35 µl (0.25 mmol) N-Methylbenzylamin versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man 20 Stunden nachrühren und gibt dann das Reaktionsgemisch zu 10 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Der  
15      angefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und Hexan gewaschen und über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet.  
Es werden 27 mg der Titelverbindung als Schaum erhalten.

MS (esi):  $M^+ + 1 = 626$  [ $M = 625$ ]

20

Das Ausgangsmaterial 6-(4-Methylaminocarbonyl-phenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(2',6'-difluorbenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester wird analog dem in den Beispielen 1a bis 1i beschriebenen Weg unter Verwendung von 4-Hydroxy-N-methylbenzoesäureamid an Stelle von 4-Acetamidophenol hergestellt.  
25

### Beispiel 7

#### 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylamino-methyl)-1-(1-naphthyl-methyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester

5 45 mg (0.081 mmol) 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(1-naphthyl-methyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester, gelöst in 1.7 ml DMF, werden bei 0°C mit 46 µl N,N-Diisopropyl-ethylamin und 46 µl (0.33 mmol) N-Methylbenzylamin versetzt. Nach dem Erwärmen auf Raumtemperatur läßt man 20 Stunden nachrühren und gibt dann das  
10 Reaktionsgemisch zu 15 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Der angefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und Hexan gewaschen und über Phosphorpentoxid im Vakuum getrocknet.  
Es werden 32 mg der Titelverbindung als Schaum erhalten.

15 MS (esi):  $M^+ + 1 = 639$  [ $M = 638$ ]

Das Ausgangsmaterial 6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(chlormethyl)-1-(1-naphthyl-methyl)-1,4-dihydro-4-oxo-chinolin-3-carbonsäure-ethylester wird analog dem in den Beispielen 1a bis 1i beschriebenen Weg unter  
20 Verwendung von 1-Chlormethylnaphthalin an Stelle von 2,6-Difluormethylbenzylbromid hergestellt.

### Beispiel 8

#### Nachweis der antagonistischen Wirkung

25 a) Materialien

Buserelin wurde von Welding (Frankfurt/Main, Deutschland) bezogen. Die Verbindung wurde mit  $^{125}\text{I}$  durch Verwendung der Chloramin T-Methode und  $\text{Na}^{125}\text{I}$  (4000 Ci/mmol; Amersham-Buchler, Braunschweig,  
30 Deutschland) markiert. Die markierte Substanz wurde durch Reverse Phase HPLC auf einer Spherisorb ODS II-Säule (250 x 4 mm, Teilchengröße 3 µm) durch Elution mit 50 % Acetonitril/0,15 % Trifluoressigsäure bei einer

Fließrate von 0,5 ml/min aufgereinigt. Die spezifische Aktivität war 2000 Ci/mmol.

Alle anderen Chemikalien wurden aus kommerziellen Quelle im höchsten verfügbaren Reinheitsgrad bezogen.

b) Zellkultur

Alpha T3-1-Zellen (Bilezikjian et. al., Mol. Endocrinol 5 (1991), 347-355) wurden in DMEM-Medium (Gibco-BRL, Eggenstein-Leopoldshafen, Deutschland) mit Penicillin (100 I.U./ml), Streptomycin (0,1 mg/ml) und Glutamin (0,01 mol/l) und 10 % fötalem Kälberserum (FCS; PAA Laboratories, Coelbe, Deutschland) auf Plastikgewebekulturplatten (Nunc, 245 x 245 x 20 mm) kultiviert. CHO-3-Zellen (Schmid et. al., J. Biol. Chem. 275 (2000), 9193-9200) wurden unter identischen Bedingungen kultiviert, abgesehen davon, dass Ham's F12-Medium (Gibco-BRL) verwendet wurde.

10 konfluente Zellkulturplatten wurden zweimal mit 50 ml Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) gespült. Die Zellen wurden durch Abschaben mit einem Gummischaber in 5 ml PBS geerntet und durch Zentrifugation bei 800 Upm für 10 min in einer Laborzentrifuge (Heraeus) sedimentiert. Das Zellpellet wurde in 5 ml 0,25 mol/l Saccharose/0,01 mol/l Triethanolamin, pH 7,4 resuspendiert. Die Zellen wurden durch drei Zyklen Einfrieren in Trockeneis/Ethanolbad und Auftauen bei Raumtemperatur lysiert. Das Lysat wurde bei 900 Upm für 10 min zentrifugiert und das Sediment verworfen. Der Überstand wurde bei 18.000 Upm in einem Sorvall SS34 Rotor für 30 min zentrifugiert. Das Pellet (Zellmembranen) wurde durch Pottern in 5 ml Assaypuffer (0,25 mol/l Saccharose, 0,01 mol/l Triethanolamin, pH 7,5, 1 mg/ml Ovalbumin) suspendiert und in 200 µl Aliquots bei -20 °C aufbewahrt. Die Proteinbestimmung erfolgte nach der Methode von Bradford (Anal. Biochem. 72 (1976), 248-254).

c. Rezeptorassay

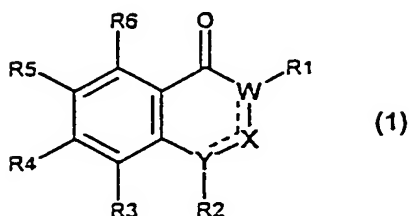
Bindungsuntersuchungen für Kompetitionskurven wurden als Triplikate durchgeführt. Eine Testprobe enthielt 60  $\mu$ l Zellmembransuspension (10  $\mu$ g Protein für  $\alpha$ T3-1-Zellen oder 40  $\mu$ g Protein für CHO3-Zellen), 20  $\mu$ l  $^{125}$ I markiertes Buserelin (100.000 lpm pro Probe für Kompetitionskurven und zwischen 1.500 und 200.000 lpm für Sättigungsexperimente) und 20  $\mu$ l Testpuffer oder Testverbindungslösung. Die Testverbindungen wurden in destilliertem Wasser oder 50 % Ethanol gelöst. Serielle Verdünnungen ( $5 \times 10^{-6}$  mol/l bis  $5 \times 10^{-12}$  mol/l) wurden in Testpuffer hergestellt. Die unspezifische Bindung wurde in Gegenwart eines Überschusses an unmarkiertem Buserelin ( $10^{-6}$  mol/l) bestimmt. Die Testproben wurden für 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Gebundener und freier Ligand wurden durch Filtration (Whatman GF/C-Filter 2,5 cm Durchmesser) unter Verwendung einer Amicon 10x Sammelvorrichtung getrennt und zweimal mit 5 ml 0,02 mol/l Tris/HCl, pH 7,4 gewaschen. Die Filter wurden mit 0,3 % Polyethylenimin (Serva; Heidelberg, Deutschland) für 30 min befeuchtet, um die unspezifische Bindung zu verringern. Die durch die Filter zurückgehaltene Radioaktivität wurde in einem 5 Kanal-Gamma-Zähler (Wallac-LKB 1470 Wizard) bestimmt.

20

25

## Ansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (1):



worin

- R<sup>1</sup> (a) eine Acylgruppe  $-\text{CO}-\text{R}_{11}$  oder CN ist, wobei R<sub>11</sub> ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 10 C-Atomen, oder eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenyl-, Furan- oder Thiophengruppe ist,
- (b) eine Carbonsäureestergruppe  $-\text{CO}-\text{OR}_{12}$  oder Carbonsäuramid-gruppe  $-\text{CO}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$  oder eine Gruppe  $-\text{SO}_x-\text{R}_{12}$  mit  $x = 0, 1$  oder 2 oder  $-\text{SO}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$  ist, wobei R<sub>12</sub> ein gesättigter, ungesättigter, cyclischer oder/und (hetero)aromatischer organischer Rest, insbesondere eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter Phenylrest ist und R<sub>13</sub> ein Wasserstoffatom

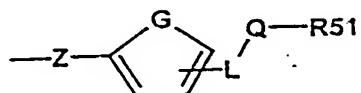
oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sein kann,

oder

(c) die Gruppe -A-NR<sub>14</sub>-CO-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub> ist, worin A eine ggf. durch eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe substituierte Alkylengruppe mit 1-4 C-Atomen, insbesondere mit 1 C-Atom, eine Carbonylgruppe, ein Sauerstoffatom oder die Gruppe -SO<sub>x</sub>- mit X = 0, 1 oder 2 ist, R<sub>14</sub> und R<sub>15</sub> jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen sind und R<sub>16</sub> eine gerade oder verzweigte Alkylkette mit 1-10 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-10 C-Atomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, eine Aralkylgruppe mit 7-20 C-Atomen, wobei der Arylrest ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituiert sein kann, eine ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe oder ein ggf. durch Alkylgruppen oder Halogenatome substituierter heterocyclischer Ring ist, R<sub>2</sub> eine Gruppe -CH(R<sub>21</sub>)R<sub>22</sub>, wobei R<sub>21</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe oder ein ggf. substituierter Phenylring und R<sub>22</sub> ein ggf. substituierter Phenylring oder Naphthylring sind oder eine Gruppe -CH<sub>2</sub>CH(R<sub>23</sub>)R<sub>24</sub>, mit R<sub>23</sub> und R<sub>24</sub> in der Bedeutung eines ggf. substituierten Phenylringes ist,

R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1-10 C-Atomen sind und R<sub>3</sub> auch ein Halogenatom sein kann,

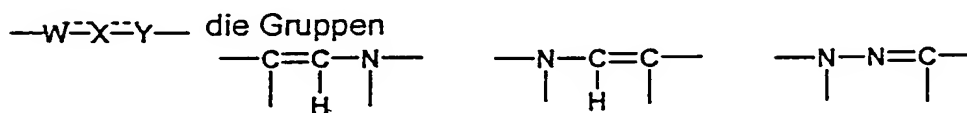
R<sub>5</sub> eine über den Rest Z verknüpfte Gruppe ist,



worin G -C=C-, -C=N-, -N=C-, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Z eine Direktbindung, ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom, die Gruppe CH-R<sub>52</sub> oder -CH-R<sub>52</sub>-CH-R<sub>53</sub>-

, wobei R52 und R53 unabhängig von einander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe und n der Zahlen 1 und 2 haben, eine  $-C \equiv C-$ -Dreifachbindung oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe  $-CR_{52}=CR_{53}-$  oder  $C=CR_{52}R_{53}$  ist, wobei R52 und R53 unabhängig von einander die Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe haben, L eine  $CH_2-$  oder eine  $NH-$ -Gruppe ist, Q eine Carbonyl- oder  $-SO_x-$ -Gruppe mit  $x = 0, 1$  oder  $2$  ist und R51 eine ggf. durch eine Alkylgruppe substituierte Amino- oder eine gerade oder verzweigte, ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Alkylgruppe oder eine ggf. durch Halogenatome, Hydroxyl- oder Alkoxygruppen substituierte Cycloalkylgruppe mit 3-7 Ringgliedern ist,

R6 die Gruppe  $CH_2-N(R_{61})R_{62}$  ist, wobei R61 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe und R62 eine Alkylgruppe oder eine ggf. substituierte Aralkylgruppe oder Heteroarylalkylgruppe mit 7-20 C-Atomen sind und



in jeder Orientierung bedeuten kann, ferner alle Stereoisomeren der genannten Strukturen sowie Salze derselben mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

dass  $W-X-Y$  die Gruppe  $N - \underset{\substack{| \\ H}}{C} = \underset{|}{C}$  oder  $\underset{|}{C} = N - \underset{|}{N}$  ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass R1 die Gruppe -CO-R11 ist.

- 5 4. Verbindungen nach Anspruch 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass R11 aus Methyl, Ethyl, i-Propyl, Phenyl, 2-Thienyl und 2-Furyl  
ausgewählt ist.

- 10 5. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass R1 die Gruppe -CO-OR12 ist.

- 15 6. Verbindungen nach Anspruch 5,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass R12 aus Methyl, Ethyl oder i-Propyl ausgewählt ist.

- 20 7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass R2 eine 2',5'-Difluorbenzylgruppe ist.

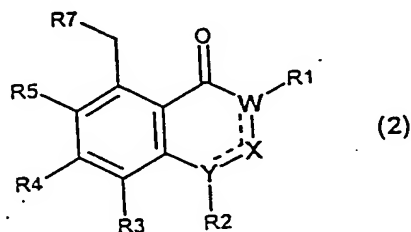
- 25 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass R3 und R4 Wasserstoffatome sind.

9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass Z eine direkte Bindung oder ein Sauerstoffatom ist.

- 30 10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass G - C = C - bedeutet.

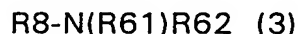


11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass L eine NH-Gruppe ist.
- 5 12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass Q eine Carbonylgruppe ist und R51 eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe ist.
- 10 13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass R61 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist oder/und  
R62 eine Benzylgruppe ist.
- 15 14. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13  
als Antagonisten des Gonadotropin-freisetzenden Hormons (GnRH).
15. Verwendung nach Anspruch 14 zur männlichen Fertilitätskontrolle,  
zur Hormontherapie, zur Behandlung weiblicher Sub- und Infertilität,  
zur weiblichen Empfängnisverhütung und zur Tumorbekämpfung.
- 20 16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel  
(1) durch.  
(a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (2)



wobei R7 eine Abgangsgruppe bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (3)

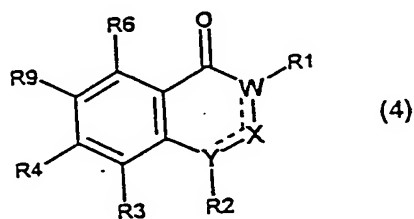
5



wobei R8 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und R61 und R62 die bei Verbindung (1) angegebenen Bedeutungen haben,

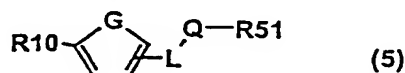
10

(b) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (4)



15

worin R9 die Gruppe  $-OSO_2C_nF_{2n+1}$ , ein Halogenatom, besonders ein Brom- oder Jodatome oder eine andere Abgangsgruppe ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (5)



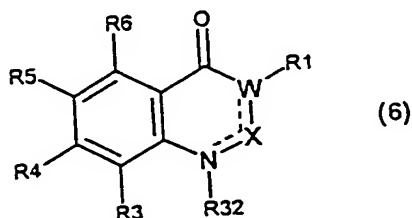
20

wobei R10 eine ein Metall oder ein Nichtmetall enthaltende Gruppe, eine ggf. in ein Metallsalz überführte Hydroxy- oder Mercapto-Gruppe, die Gruppe  $-C \equiv C-R31$  oder eine E- oder Z-konfigurierte Gruppe  $-CR52 = CR53R31$  oder  $-CR31 = CR52R53$  ist, worin R31 eine ein Metall oder ein

25

Nichtmetall enthaltende Gruppe ist und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit oder ohne Mitwirkung eines Katalysators;

- (c) wenn Y in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (6)

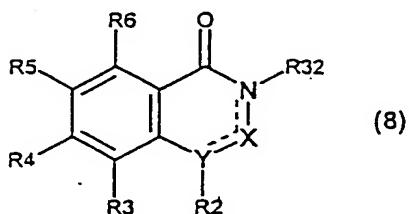


wobei R32 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (7)

R33-R2 (7)

wobei R33 eine Abgangsgruppe bedeutet und R2 die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat, oder

- (d) wenn W in Verbindung (1) ein Stickstoffatom ist, durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (8)



wobei R32 ein Wasserstoffatom oder ein Metallatom bedeutet und alle anderen Reste die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (9)

5



wobei R33 eine Abgangsgruppe bedeutet und R1 die bei Verbindung (1) angegebene Bedeutung hat.

10

### **Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft neue Chinolin-, Isochinolin- und Phthalazinderivate als  
5 Antagonisten des Gonadotropin freisetzenden Hormons.



**FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY**

[Eagle crest]

**Priority Certificate  
for the filing of a Patent Application**

**CERTIFICATE OF MAILING**

**File Reference:** 101 08 271.1

**Filing date:** 21 February 2001

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the U.S. Postal Services as First Class Mail in an envelope addressed to: Commissioner of Patents, P O Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 on: MARCH 31 2001  
Name: SHARON MCDANIEL  
Signature: Sharon MCDaniel

**Applicant/Proprietor:** Schering Aktiengesellschaft, Berlin/DE

**Title:** Quinoline, isoquinoline and phthalazine derivatives as antagonists of the gonadotropin-releasing hormone

**IPC:** C 07 D, A 61 K

**The attached documents are a correct and accurate reproduction of the original submission for this Application.**

Munich, 5 April 2002

**German Patent and Trademark Office**

**The President**

[Seal of the German Patent  
and Trademark Office]

pp

[signature]

Ebert

**Quinoline, isoquinoline and phthalazine derivatives as antagonists of the gonadotropin-releasing hormone**

**Description**

5

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) is a hormone which is synthesized mainly, but not exclusively, in mammals by nerve cells of the hypothalamus, transported to the hypophysis via the portal vein and released in a regulated manner in the gonadotropic cells. By interaction with its receptor, which has 7 trans-membrane domains, GnRH stimulates the production and the release of gonadotropic hormones by means of the second messenger inositol-1,4,5-trisphosphate and  $\text{Ca}^{2+}$  ions. The gonadotropins luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) secreted by GnRH stimulate the production of sexual steroids and germ-cell maturation in both sexes. In addition to GnRH (also designated GnRH1), there are two further forms of GnRH, namely GnRH2 and 3.

The GnRH receptor is used as a pharmacological target in a number of diseases which are dependent on functioning sex hormone production, for example prostate cancer, premenopausal breast cancer, endometriosis and uterine fibroids. In these diseases, GnRH superagonists or superantagonists can be employed successfully. In particular, male fertility control in combination with a substitution dose of androgens forms a possible further indication.

An advantage of GnRH antagonists in comparison with superagonists is their immediate efficacy in blocking gonadotropin secretion. Superagonists initially bring about an overstimulation of the hypophysis, which leads to increased secretions of gonadotropin and sexual steroid.

This hormonal reaction is ended only after a certain delay on account of desensitization and downregulation of the GnRH receptor concentrations. Possibly, GnRH superagonists, both on their own and in combination with testosterone, can therefore not effectively suppress sperm production in men and are thus not suitable for male fertility control. In contrast to this, peptide GnRH antagonists, in particular in combination with a substitution dose of androgens, are able to produce significant oligozoospermia in man.

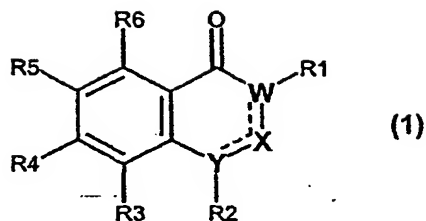
Peptide GnRH antagonists, however, have a number of disadvantages. They for instance have a considerably lower activity than superagonists and must consequently be administered in considerably higher doses. Their oral bioavailability is also low, so that they need to be administered by injection. Repeated injections in turn lead to a lowering of compliance. Moreover, the synthesis of peptide GnRH antagonists in comparison with nonpeptide compounds is laborious and expensive.

Quinoline derivatives as nonpeptide GnRH antagonists are disclosed, for example, in WO97/14682. Up to now, however, no nonpeptide GnRH antagonists have been brought onto the market.

The object underlying the present invention consisted in making available novel GnRH antagonists which are superior to known peptide compounds and represent an effective alternative to known nonpeptide compounds. The novel GnRH antagonists should possess both a high activity and also a high oral bioavailability. Furthermore, they should be able to be synthesized simply and with costs which are as low as possible.

This object is achieved by compounds of the general formula (1):

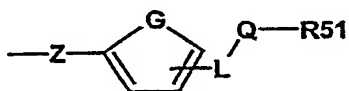




in which

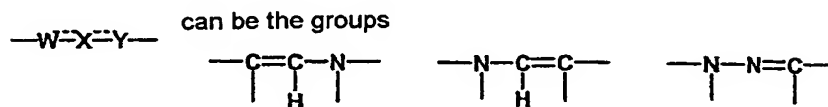
- 5  $R^1$  (a) is an acyl group  $-CO-R_{11}$  or CN, where  $R_{11}$  is a saturated, unsaturated, cyclic or/and (hetero)-aromatic organic radical, in particular a linear or branched alkyl chain having 1-10 C atoms, or a phenyl, furan or thiophene group optionally substituted by alkyl groups or halogen atoms, and
- 10 (b) a carboxylic acid ester group  $-CO-OR_{12}$  or carboxamide group  $-CO-NR_{12}NR_{13}$  or a group  $-SO_x-R_{12}$  where  $x = 0, 1$  or  $2$  or  $-SO_2-NR_{12}NR_{13}$ , where  $R_{12}$  is a saturated, unsaturated, cyclic or/and (hetero)-aromatic organic radical, in particular a linear or branched alkyl chain having 1-10 C atoms, an
- 15 aralkyl group having 7-20 C atoms, where the aryl radical can optionally be substituted by alkyl groups or halogen atoms, or a phenyl radical optionally substituted by alkyl groups or halogen atoms and  $R_{13}$  can be a hydrogen atom or a linear or branched alkyl chain having 1-10 C atoms,
- 20 or
- (c) is the group  $-A-NR_{14}-CO-NR_{15}R_{16}$ , in which A is an alkylene group having 1-4 C atoms, in particular having 1 C atom, optionally substituted
- 25 by a  $C_1-C_6$ -alkyl group, a carbonyl group, an oxygen atom or the group  $-SO_x-$  where  $x = 0, 1$  or  $2$ ,  $R_{14}$  and  $R_{15}$  in each case independently are a hydrogen atom or a linear or branched alkyl chain having 1-10 C atoms and  $R_{16}$  is a linear or branched alkyl
- 30 chain having 1-10 C atoms, a cycloalkyl group having 3-10 C atoms, a cycloalkylalkyl group having 7-20 C atoms, an aralkyl group having 7-20 C atoms, where the aryl radical can optionally be

substituted by alkyl groups or halogen atoms, a  
phenyl group optionally substituted by alkyl  
groups or halogen atoms, or a heterocyclic ring  
optionally substituted by alkyl groups or halogen  
atoms,  
5 R2 is a group -CH(R21)R22, where R21 is a hydrogen  
atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl group or an optionally  
substituted phenyl ring and R22 is an optionally  
substituted phenyl ring or naphthyl ring, or a  
10 group -CH<sub>2</sub>CH(R23)R24, with R23 and R24 meaning an  
optionally substituted phenyl ring,  
R3 and R4 in each case independently can be a  
hydrogen atom or an alkyl group having  
1-10 C atoms and R3 can also be a  
15 halogen atom,  
R5 is a group linked via the radical Z,



20 in which G is -C=C-, -C=N-, -N=C-, an oxygen or  
sulfur atom, Z is a direct bond, an oxygen or a  
sulfur atom, the group CH-R52 or -CHR52-CH-R53-,  
where R52 and R53 independently of one another  
have the meaning of a hydrogen atom or an alkyl  
25 group and n is the numbers 1 and 2, a -C≡C- triple  
bond or a group -CR52=CR53- or C=CR52R53 having  
the E or Z configuration, where R52 and R53  
independently of one another have the meaning of a  
hydrogen atom or [lacuna] a carbonyl or -SO<sub>x</sub> group  
30 where X = 0, 1 or 2 and R51 is an amino group  
optionally substituted by an alkyl group, or a  
linear or branched alkyl group optionally  
substituted by halogen atoms, hydroxyl or alkoxy  
groups, or a cycloalkyl group having 3-7 ring  
35 members, optionally substituted by halogen atoms,  
hydroxyl or alkoxy groups,

R6 is the group  $\text{CH}_2\text{-N(R61)R62}$ , where R61 in each case independently is a hydrogen atom or an alkyl group and R62 is an alkyl group or an optionally substituted aralkyl group or heteroarylalkyl group having 7-20.C atoms and



in any orientation, and further all stereoisomers of the structures mentioned, and salts thereof with physiologically tolerable acids or bases.

In the compounds of the formula (1), by way of example

In R1 *Linear or branched alkyl chain:* means a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-, iso-, tert-butyl, n-pentyl, 2,2-dimethylpropyl or 3-methylbutyl group, an n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl group. The methyl or ethyl group is preferred.

*A phenyl group optionally substituted by alkyl groups or halogen atoms:* means a phenyl, an o-, m-, p-methyl-, ethyl-, propyl-, isopropylphenyl group, a 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-dimethyl- or -diethylphenyl group, an o-, m-, p-fluoro-, chloro-, bromo-, iodophenyl group, a 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-, difluoro-, dichloro-, dibromo-, or diiodophenyl group or a naphthyl group. A phenyl group is preferred.

*An optionally substituted furan or thiophene group:* means an unsubstituted 2- or 3-thienyl group or 2- or 3-furyl group or a 3-methyl-, 3-ethyl-, 3-fluoro-, 3-chloro-, 3-bromo-, 3-iodo-2-furyl or -2-thienyl group, a 4-methyl-, 4-ethyl-, 4-fluoro-, 4-chloro-,

4-bromo-, 4-iodo-2-furyl or -2-thienyl group, a  
5-methyl-, 5-ethyl-, 5-fluoro-, 5-chloro-,  
5-bromo-, 5-iodo-2-furyl or -2-thienyl group, a  
2-methyl-, 2-ethyl-, 2-fluoro-, 2-chloro-,  
2-bromo-, 2-iodo-3-furyl or -3-thienyl group, a  
4-methyl-, 4-ethyl-, 4-fluoro-, 4-chloro-,  
4-bromo-, 4-iodo-3-furyl or -3-thienyl group, a  
5-methyl-, 5-ethyl-, 5-fluoro-, 5-chloro-,  
5-bromo-, 5-iodo-3-furyl or -3-thienyl group. A  
2-thienyl or 2-furyl group is preferred.

An *aralkyl group having 7-20 C atoms*: means a  
benzyl group, a 1-phenylethyl, -propyl, -butyl,  
-hexyl, -2-methylethyl [sic], -2-ethylethyl,  
-2,2-dimethylethyl group, an o-, m-,  
p-methyl-, ethyl-, propyl-, isopropylbenzyl  
group, a 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-, 2',6'-,  
3',4'-, 3',5'-dimethyl- or -diethylbenzyl  
group, a 2'-, 3'-, 4'-fluoro-, chloro-, bromo-,  
iodobenzyl group, a 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-,  
2',6'-, 3',4'-, 3',5'-, difluoro-, dichloro-,  
dibromo-, or diiodobenzyl group or a 2- or 3-  
naphthylmethyl group, a 2-phenylethyl, 3-  
phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 5-phenylpentyl  
group.

A *C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl group*: means a linear or branched  
alkyl group having 1-6 C atoms such as a  
methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-, iso-,  
tert-butyl, n-pentyl, 2,2-dimethylpropyl or  
3-methylbutyl group.

A *cycloalkyl radical*: means a cyclopropane,  
cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane, cyclo-  
heptane, decahydronaphthalene radical.

A *cycloalkylalkyl radical*: means a cyclo-  
propyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl-, cyclo-  
hexyl-, cycloheptylmethyl radical, a 1-cyclo-

propyl-, 1-cyclobutyl-, 1-cyclopentyl-,  
1-cyclohexyl-, 1-cycloheptylethyl radical, a  
2-cyclopropyl-, 2-cyclobutyl-, 2-cyclopentyl-,  
2-cyclohexyl-, 2-cycloheptylethyl radical.

5

A *heterocyclic ring*: means an unsubstituted  
2- or 3-thienyl or 2- or 3-furyl group or a  
3-methyl-, 3-ethyl-, 3-fluoro-, 3-chloro-,  
3-bromo-, 3-iodo-2-furyl or -2-thienyl group, a  
10 4-methyl-, 4-ethyl-, 4-fluoro-, 4-chloro-,  
4-bromo-, 4-iodo-2-furyl or -2-thienyl group, a  
5-methyl-, 5-ethyl-, 3-fluoro-, 5-chloro-,  
5-bromo-, 5-iodo-2-furyl or -2-thienyl group, a  
2-methyl-, 2-ethyl-, 2-fluoro-, 2-chloro-,  
15 2-bromo-, 2-iodo-3-furyl or -3-thienyl group, a  
4-methyl-, 4-ethyl-, 4-fluoro-, 4-chloro-,  
4-bromo-, 4-iodo-3-furyl or -3-thienyl group, a  
5-methyl-, 5-ethyl-, 5-fluoro-, 5-chloro-,  
5-bromo-, 5-iodo-3-furyl or -3-thienyl group,  
20 an unsubstituted 2-, 3- or 4-pyridyl group or a  
3-methyl-, 3-ethyl-, 3-fluoro-, 3-chloro-,  
3-bromo-, 3-iodo-2-pyridyl group, a 4-methyl-,  
4-ethyl-, 4-fluoro-, 4-chloro-, 4-bromo-,  
4-iodo-2-pyridyl group, a 5-methyl-, 5-ethyl-,  
25 5-fluoro-, 5-chloro-, 5-bromo-, 5-iodo-  
2-pyridyl group, a 2-methyl-, 2-ethyl-,  
2-fluoro-, 2-chloro-, 2-bromo-, 2-iodo-3-  
pyridyl group, a 4-methyl-, 4-ethyl-,  
4-fluoro-, 4-chloro-, 4-bromo-, 4-iodo-  
30 3-pyridyl group, a 5-methyl-, 5-ethyl-,  
5-fluoro-, 5-chloro-, 5-bromo-, 5-iodo-  
3-pyridyl group, a 2-, 4-, 5-, 6-pyrimidinyl  
group, a 3-, 4-, 5-, 6-pyridazinyl group or a  
2- or 3-pyrazinyl group.

35

In R2 An *alkyl group*: means a linear or branched  
alkyl group having 1-6 C atoms such as a  
methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-, iso-,  
tert-butyl, n-pentyl, 2,2-dimethylpropyl or 3-

methylbutyl group. A hydrogen atom is preferred.

5           An optionally substituted phenyl ring or  
naphthyl ring: means a phenyl, an o-, m-, p-  
methyl-, -ethyl-, -propyl-, -isopropylphenyl  
group, a 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-  
dimethyl- or -diethylphenyl group, an o-, m-,  
p-fluoro-, chloro-, bromo-, iodophenyl group, a  
10       2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-difluoro-,  
dichloro-, dibromo-, or diiodophenyl group, an  
o-, m-, p-trihalomethylphenyl group, a 2,3-,  
2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-ditrihalophenyl  
group, an o-, m-, p-methoxy-, -ethoxy-,  
15       -propoxy-, -isopropoxyphenyl group or a  
naphthyl group. A 2,5-difluorophenyl group is  
preferred.

20       In R3    An alkyl group: means a linear or  
and R4   branched alkyl group having 1-6 C atoms such as  
a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-, iso-,  
tert-butyl, n-pentyl, 2,2-dimethylpropyl or  
3-methylbutyl group. A hydrogen atom is  
preferred.

25       In R5    An alkyl group: means a linear or  
branched alkyl group having 1-6 C atoms such as  
a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-, iso-,  
tert-butyl, n-pentyl, 2,2-dimethylpropyl or  
30       3-methylbutyl group. A hydrogen atom is  
preferred.

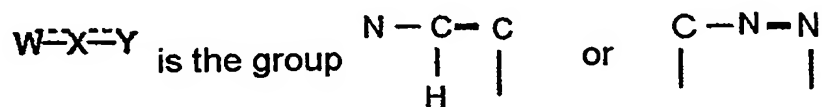
35       In R6    An alkyl group: means a linear or  
branched alkyl group having 1-6 C atoms such as  
a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-, iso-,  
tert-butyl, n-pentyl, 2,2-dimethylpropyl or  
3-methylbutyl group. A methyl group is  
preferred.

An aralkyl group having 7-20 C atoms: means a benzyl group, a 1-phenylethyl, -propyl, -butyl, -hexyl, -2-methylethyl [sic], -2-ethyl-ethyl, -2,2-dimethylethyl group, an o-, m-, p-methyl-, ethyl-, -propyl-, isopropylbenzyl group, a 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-, 2',6'-, 3',4'-, 3',5'-dimethyl- or -diethylbenzyl group, a 2'-, 3'-, 4'-fluoro-, chloro-, bromo-, iodobenzyl group, a 2',3'-, 2',4'-, 2',5'-, 2',6'-, 3',4'-, 3',5'-, difluoro-, dichloro-, dibromo-, or diiodobenzyl group or a 2- or 3-naphthylmethyl group, a 2-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 5-phenylpentyl group.

A heteroaralkyl group having 7-20 C atoms: means a 2-, 3-, or 4-pyridylmethyl, -ethyl, or -propyl group, a 2- or 3-furylmethyl, -ethyl, or -propyl group, a 2- or 3-thienylmethyl, -ethyl, or -propyl group, a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolylmethyl, -ethyl or -propyl group. The benzyl group is preferred.

Preferred compounds of the formula (1) are those in which

25



If R1 is the group -CO-R11, then R11 has, for example, the preferred meaning methyl, ethyl, i-propyl, phenyl, 2-thienyl and 2-furyl. If R1 has the meaning -CO-OR12, then R12 can be, for example, preferably methyl, ethyl or i-propyl.

Compounds are furthermore preferred in which R2 is an aromatic group substituted on the aromatic ring by one or more halogen atoms, in particular fluorine atoms, e.g. a benzyl group, for example a 2',6'-difluorobenzyl

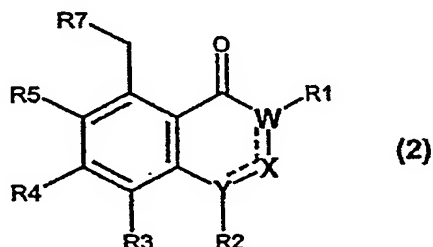
group. Compounds are likewise preferred in which at least one of  $R^3$  and  $R^4$ , in particular both, are hydrogen atoms.

5 A preferred meaning of Z is a direct bond or an oxygen atom, while G is preferably a  $-C=C-$  group. L is preferably an NH group, while Q is preferably a carbonyl group and R51 is a  $C_1-C_6$ -alkyl group. Particularly preferred meanings for R61 are hydrogen  
10 atoms or  $C_1-C_3$ -alkyl groups, in particular methyl groups, and for R62 an aralkyl radical, e.g. a benzyl group.

The compounds (1) are preferably prepared by

15

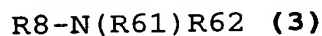
(a) reaction of a compound of the general formula (2)



20

where R7 is a leaving group, e.g. a halogen atom or an alkyl-, perfluoroalkyl- or arylsulfonyl group and all other radicals have the meaning indicated in compound (1), with a compound of the general formula (3)

25

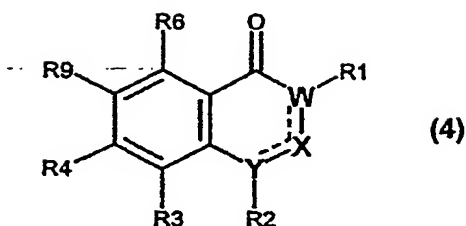


30

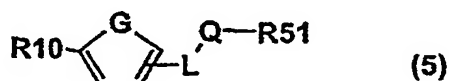
where R8 is a hydrogen atom or a metal atom, such as, for example, a lithium, sodium, potassium, cesium, calcium or barium atom and R61 and R62 have the meanings indicated in compound (1),



(b) reaction of a compound of the general formula (4)



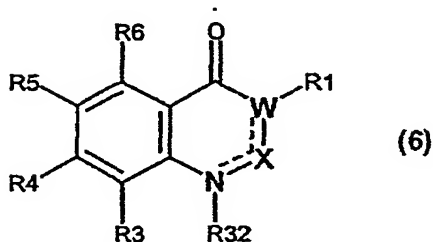
5 in which R9 is the group  $-\text{OSO}_2\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ , a halogen atom, particularly a bromine or iodine atom or another leaving group, and all other radicals have the meaning indicated in compound (1),  
10 with a compound of the general formula (5)



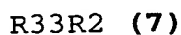
15 where R10 is a group containing a metal, such as a trialkyltin group, a halomagnesium group or a group containing a nonmetal, such as boron, silicon etc., group containing [sic], a dialkoxyboron or a dihydroxyboron group, a hydroxyl or mercapto group optionally converted  
20 into a metal salt, such as, for example, a lithium, sodium, potassium, cesium, calcium, barium, silver or copper salt, the group  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_{31}$  or a group  $-\text{CR}_{52}=\text{CR}_{53}\text{R}_{31}$  or  $-\text{CR}_{31}=\text{CR}_{52}\text{R}_{53}$  having the E or Z configuration, in which R31  
25 is a group containing a metal or a nonmetal, such as boron, silicon etc., such as a trialkyltin group, a halomagnesium group, a dialkoxyboron group or a dihydroxyboron group, and all other radicals have the meaning  
30 indicated in compound (1), with or without participation of a catalyst, such as, for

example, copper, nickel, palladium, platinum or organic derivatives of the metals mentioned;

- (c) if Y in compound (1) is a nitrogen atom, by reaction of a compound of the general formula (6)

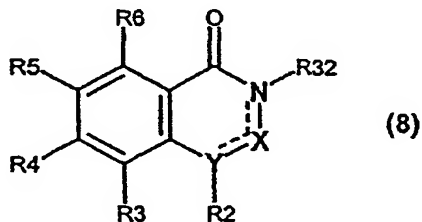


where R32 is a hydrogen atom or a metal atom, such as, for example, a lithium, sodium, potassium, cesium, calcium, barium, silver or copper atom, and all other radicals have the meaning indicated in compound (1), with a compound of the general formula (7).



where R33 is a leaving group, e.g. a halogen atom or an alkyl-, perfluoroalkyl- or aryl-sulfonyl group, and R2 has the meaning indicated in compound (1), or

- (d) if W in compound (1) is a nitrogen atom, by reaction of a compound of the general formula (8)



where R32 is a hydrogen atom or a metal atom, such as, for example, a lithium, potassium, cesium, calcium, barium, silver or copper atom, and all other radicals have the meaning indicated in compound (1), with a compound of the general formula (9)

R33-R1 (9)

where R33 is a leaving group, e.g. a halogen atom or an alkyl-, perfluoroalkyl- or arylsulfonyl group, and R1 has the meaning indicated in compound (1).

The compounds (1) according to the invention can be employed as antagonists of gonadotropin-releasing hormone, for example for male fertility control, for hormone therapy, for the treatment of female sub- and infertility, for female contraception and for tumor control.

In male fertility control, the compounds according to the invention bring about a lowering of spermatogenesis. Preferably, combined administration with androgens takes place, e.g. testosterone or testosterone derivatives, such as, for example, testosterone esters. The administration of the testosterone derivatives can be carried out, for example, by injection, e.g. by intramuscular depot injection.

In hormone therapy too, for example for the treatment of endometriosis, uterine leiomyomas and uterine fibroids, the compounds (1) can optionally be employed in combination with other hormones, e.g. estrogens or/and progestins. Combinations of the GnRH antagonists according to the invention and tissue-selective partial estrogen agonists such as Raloxifene® are particularly preferred. Moreover, the compounds (1) according to the

invention can be employed for increasing female fertility, for example by inducing ovulation, and the treatment of sterility.

5 On the other hand, the compounds (1) are also suitable for contraception in women. Thus the GnRH antagonist can be administered on days 1 to 15 of the cycle together with estrogen, preferably with very low estrogen doses. On days 16 to 21 of the taking cycle,  
10 progestagen is added to the estrogen-GnRH antagonist combination. The GnRH antagonist can be administered continuously over the entire cycle period. In this way, a lowering of the hormone doses and thus a lowering of the side effects of nonphysiological hormone levels can  
15 be achieved. Furthermore, advantageous effects can be achieved in women who suffer from polycystic ovarian syndrome and androgen-dependent diseases such as acne, seborrhea and hirsutism. An improved cycle control compared with previous administration methods is also  
20 to be expected. Further indications are benign prostate hyperplasia, gonadal protection during chemotherapy, controlled ovarian stimulation/artificial reproduction techniques, early infantile developmental disorders, e.g. precocious puberty and polycystic ovaries.

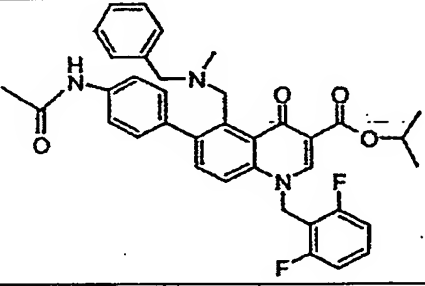
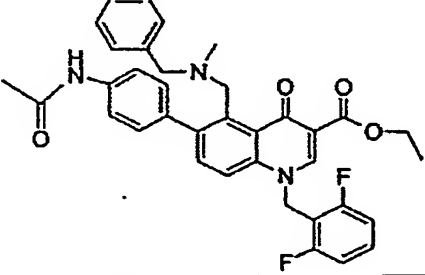
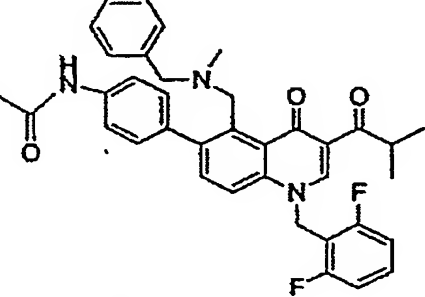
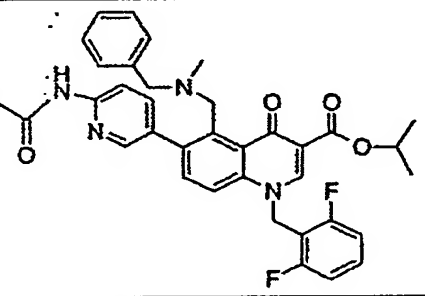
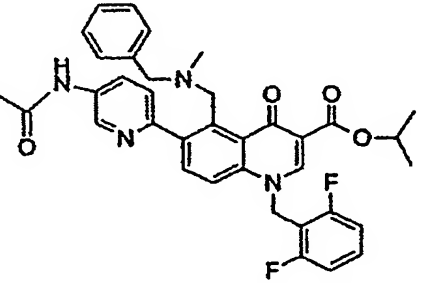
25 Finally, the GnRH agonists [sic] according to the invention can also be employed for the treatment of hormone-dependent oncoses, such as premenopausal breast cancer, prostate cancer, ovarian cancer and endometrial  
30 cancer in that they suppress the endogenous sexual steroid hormones.

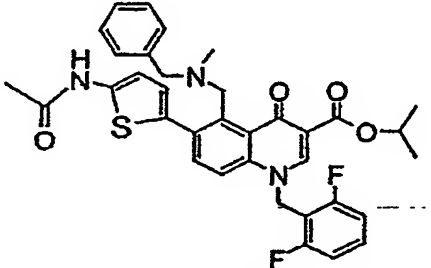
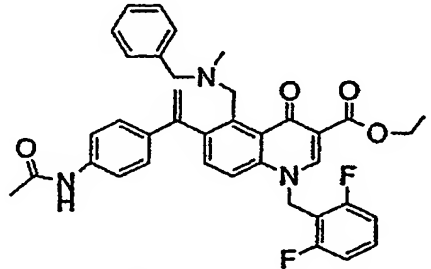
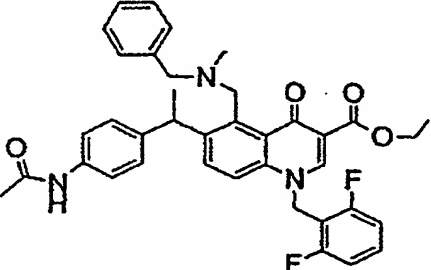
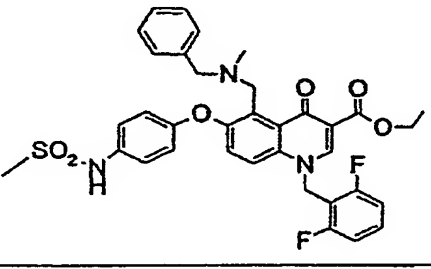
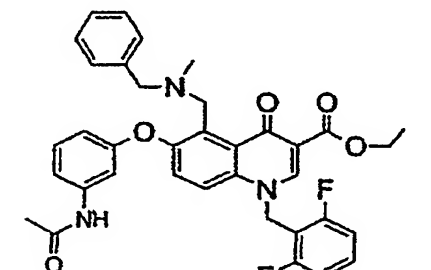
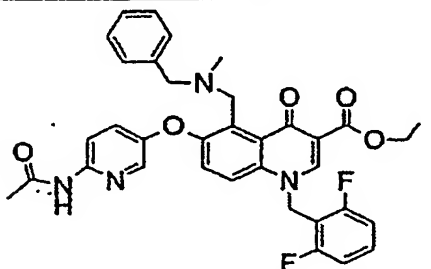
The compounds (1) according to the invention are suitable as GnRH antagonists for administration to man,  
35 but also for veterinary medical purposes, e.g. in domestic and productive animals, but also in wild animals.

Administration can be carried out in a known manner, for example orally, topically, rectally, intravaginally, nasally or by injections. Oral administration is preferred. The compounds (1) are brought into a form capable of administration and optionally mixed with pharmaceutically acceptable vehicles and/or diluents. Oral administration can be carried out, for example, in solid form as tablets, capsules, coated tablets or powders, but also in the form of a drinkable solution. Nonoral administration can be carried out, for example, by means of intravenous, subcutaneous or intramuscular injection or by means of ointments, creams or suppositories. Optionally, it is also possible to carry out administration as a delayed-release form. The dose can vary depending on the type of indication, the severity of the disease, the age, sex, body weight and the sensitivity of the subject to be treated. Preferably, doses of 0.01 to 30 mg, particularly preferably of 0.1 to 3 mg and most preferably of 0.1 to 1 mg per kilogram of body weight per day are administered. Administration can be carried out in a single dose or a number of a separate doses.

A number of particularly preferred compounds (1) are listed below:

Particularly preferred compounds

	<p>2-Propyl 6-(4-acetamidophenyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>Ethyl 6-(4-acetamidophenyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>6-(4-Acetamidophenyl)-3-isobutyryl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline</p>
	<p>Isopropyl 6-(2-acetamido-5-pyridyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>2-Propyl 6-(3-acetamido-6-pyridyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>

	<p>2-Propyl 6-(5-acetamido-2-thienyl)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>Ethyl 6-[1-(4-acetamidophenyl)vinyl]-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>Ethyl R- and S- and R,S-6-[1-(4-acetamidophenyl)ethyl]-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>Ethyl 5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-methanesulfonylamidophenoxy)-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>Ethyl 6-(3-acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>Ethyl 6-(2-acetamido-5-pyridyloxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>

	<p>Ethyl 6-(2-methylaminocarbonyl-5-pyridyloxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>1-[6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-yl)methyl]-3-pyridin-2-ylurea</p>
	<p>1-[6-(4-Acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinolin-3-yl]oxy-3-pyridin-2-ylurea</p>
	<p>Ethyl 6-(4-hydroxyacetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>Ethyl 6-(acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-[bis(2-fluorophenyl)methyl]-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>
	<p>Ethyl 6-(acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-diphenylmethyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate</p>



The invention will be furthermore illustrated by the following examples.

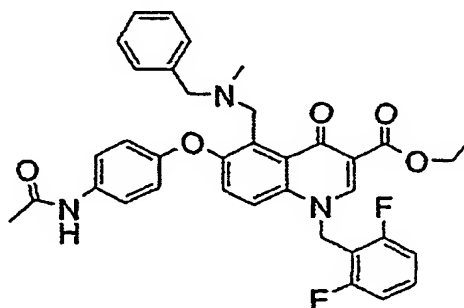
**Working examples**

5

**Example 1**

**Ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methyl-aminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate**

10



78 mg of ethyl [sic] 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(chloromethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate, dissolved in 3 ml of dimethylformamide, were treated at 0°C with 84 µl of N-methylbenzylamine and 84 µl of N,N-diisopropylethylamine and the mixture was stirred at room temperature for 20 hours. After addition of 20 ml of aqueous sodium bicarbonate solution, the precipitate was filtered off with suction, washed with water and then with n-hexane and dried at room temperature in vacuo. 70 mg of the title compound are obtained.

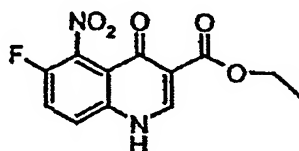
25 NMR:  $\delta$  = 1.3 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 1.9 (s; 3H; NCH<sub>3</sub>); 2.05 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 3.55 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 4.27 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 4.91 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 5.68 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 6.85 (d; 2H; ArCH); 7.1-7.22 (m; 7H; ArCH); 7.26 (d; 1H; ArCH); 7.42-7.6 (m; 4H; ArCH); 8.72 (s; 1H; NCH); 9.9 (s; 1H; NH) 7.26 (d; 1H; ArCH); 7.42-7.6 (m; 4H; ArCH); 8.72 (s; 1H; NCH); 9.9 (s; 1H; NH) [sic]

30

MS: FAB:  $M^{\oplus} + 1 = 526$  [ $M = 525$ ]

The starting material, ethyl [sic] 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(chloromethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate, was obtained in the following way:

10 a. **Ethyl 1,4-dihydro-6-fluoro-5-nitro-4-oxoquinoline-3-carboxylate**



15 50 g of 4-fluoro-3-nitroaniline and 69 g of diethyl ethoxymethylenemalonate were heated at 120°C for 3 hours. The mixture was added to n-hexane, stirred for 2 hours and the crystalline material was filtered off with suction and dried in vacuo at room temperature.

20 93 g of diethyl N-(4-fluoro-3-nitrophenyl)amino-methylenemalonate are obtained. In 3 portions of 31 g, this is added to in each case 150 ml of a mixture of 26.5% diphenyl and 73.5% diphenyl ether (DOWTHERM A®), which has been preheated to 260°C, and the mixture is

25 stirred at this temperature for 30 minutes. After cooling, it is diluted with 500 ml of n-hexane and the precipitate is filtered off with suction. A total of 64 g of a mixture of ethyl 1,4-dihydro-6-fluoro-5-nitro-4-oxoquinoline-3-carboxylate

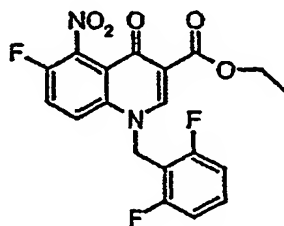
30 and of ethyl 1,4-dihydro-6-fluoro-7-nitro-4-oxoquinoline-3-carboxylate is obtained.

NMR:  $\delta$  = 1.31 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.25 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 7.88 (s; 1H; ArCH; isomer A); 7.92 (s; 1H; ArCH; isomer A); 8.1 (d; 1H; ArCH; isomer B); 8.45

(d; 1H; ArCH; isomer B); 8.59 + 8.69 (2s; each 1H; NCH; A + B)

MS: EI:  $M^{\oplus} = 280$  [M = 280]

5    **b.    Ethyl    1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-6-fluoro-5-nitro-4-oxoquinoline-3-carboxylate**

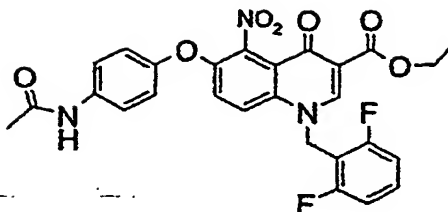


10    22 g of the mixture described above are stirred at room temperature for 5 hours with 16 g of potassium carbonate and 23.7 g of 2,6-difluorobenzyl bromide in 500 ml of dimethylformamide. The reaction mixture is added to 1 l of aqueous ammonium chloride solution and  
15    extracted three times with ethyl acetate. After drying with sodium sulfate and evaporating in vacuo, 500 ml of n-hexane are added and the mixture is stirred for 15 minutes. After decanting the hexane phase, the residue is recrystallized from ethyl acetate. 10.4 g of the  
20    title compound are obtained.

NMR:  $\delta$  = 1.3 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.25 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.84 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 7.15 - 7.25 (m; 2H; ArCH); 7.45 - 7.55 (m; 1H; ArCH); 7.92 (dd; 1H; ArCH); 8.04  
25    - 8.14 (m; 1H; ArCH); 8.96 (s; 1H; NCH);

MS: EI:  $M^{\oplus} = 406$  [M = 406]

30    **c.    Ethyl    6-(4-acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-5-nitro-4-oxoquinoline-3-carboxylate**

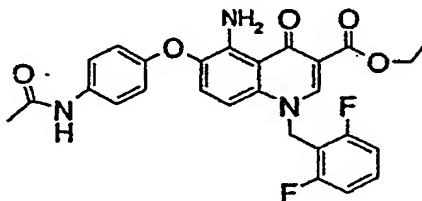


3.74 g of 4-acetamidophenol in 40 ml of dimethyl-  
formamide are treated with 733 mg of sodium hydride  
5 (80% in mineral oil) and the mixture is stirred at room  
temperature for 15 minutes. This solution is then added  
to 5 g of the compound described above, dissolved in  
40 ml of dimethylformamide. After 5 hours at room  
temperature, the mixture is added to ice water and the  
10 precipitate is filtered off with suction. After  
chromatography on silica gel (eluent dichloromethane/  
2-propanol 95:5), 5.17 g of the title compound are  
obtained.

15 NMR:  $\delta$  = 1.3 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.03 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.27 (q;  
2H; OCH<sub>2</sub>); 5.79 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 7.01 (d; 2H;  
ArCH); 7.13 - 7.23 (m; 2H; ArCH); 7.43 - 7.56  
(m; 2H; ArCH); 7.61 (d; 2H; ArCH); 7.8 (d;  
1H; ArCH); 8.93 (s; 1H; NCH); 9.97 (1H; S;  
20 NCH)

MS: EI:  $M^{\oplus}$  = 537 [M = 537]

d. Ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-amino-1-(2',6'-  
difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-  
25 carboxylate

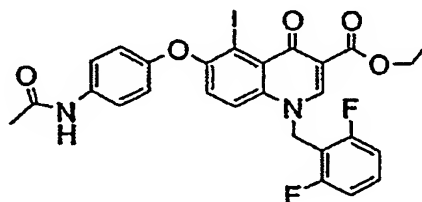


5.1 g of the aforementioned compound are hydrogenated  
30 using 510 mg of palladium/carbon (10%) in 650 ml of

methanol. After filtering off the catalyst with suction and evaporating, 4.55 g of the title compound are obtained.

5 NMR:  $\delta$  = 1.29 (t; 3H;  $\text{CH}_3$ ); 2.02 (s; 3H;  $\text{CH}_3$ ); 3.25 (s; 2H;  $\text{NH}_2$ ); 4.25 (q; 2H;  $\text{OCH}_2$ ); 5.55 (s; 2H;  $\text{NCH}_2$ ); 6.55 (d; 1H; ArCH); 6.86 (d; 2H; ArCH); 7.07 (d; 1H; ArCH); 7.1 - 7.22 (m; 2H; ArCH); 7.4 - 7.55 (m; 3H; ArCH); 8.71 (s; 1H; NCH); 9.8 (s; 1H; NH);  
10 MS: EI:  $M^{\oplus}$  = 507 [M = 507]

e. Ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-5-iodo-4-oxoquinoline-3-carboxylate  
15



2 g of the aforementioned compound are dissolved in a  
20 mixture of 24 ml of concentrated sulfuric acid and 12 ml of water and the mixture is treated with 325 mg of sodium nitrite in 4 ml of water at 0°C. After 15 minutes, the mixture is adjusted to a pH of 3 using sodium bicarbonate solution and 100 mg of urea are  
25 added. 723 mg of potassium iodide in 0.5 ml of water are then added and the mixture is stirred at room temperature for one hour. After extraction with dichloromethane/methanol (95:5, v/v), the organic phase is washed with aqueous sodium thiosulfate solution,  
30 dried and evaporated. After chromatography on silica gel (eluent dichloromethane containing 0-15% isopropanol), 697 mg of the title compound are obtained.

added. 723 mg of potassium iodide in 0.5 ml of water  
35 are then added and the mixture is stirred at room

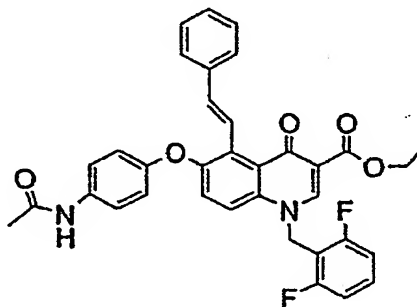
temperature for one hour. After extraction with dichloromethane/methanol (95:5, v/v), the organic phase is washed with aqueous sodium thiosulfate solution, dried and evaporated. After chromatography on silica gel (eluent - dichloromethane containing 0-15% isopropanol), 697 mg of the title compound are obtained. [sic]

NMR:  $\delta$  = 1.3 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.02 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.25 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.71 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 6.83 (d; 2H; ArCH); 7.1 - 7.2 (2H; m; ArCH); 7.3 (d; 1H; ArCH); 7.41 - 7.63 (m; 4H; ArCH); 8.83 (s; 1H; N-CH); 9.95 (s; 1H; NH)

MS: es:  $M^{\oplus} + 1 = 493$  [M = 492]

15

f. Ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxo-5-styrylquinoline-3-carboxylate



20

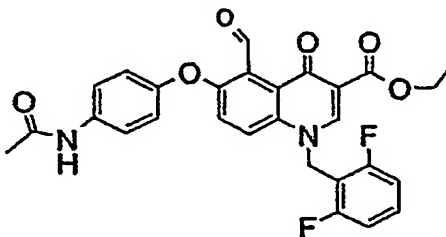
550 mg of the abovementioned iodo compound, 198 mg of styrylboronic acid, 55 mg of tetrakis(triphenyl)phosphinepalladium(0) [sic], 1.1 ml of 2 molar sodium carbonate solution, 2.2 ml of ethanol and 22 ml of toluene are stirred at 80°C for 6 hours. Water is then added, [lacuna] with dichloromethane [lacuna]

7.28 (m; 3H; ArCH); 7.3 - 7.68 (m; 9H; ArCH); 7.86 (d; 1H; CH=CH); 8.75 (s; 1H; NCH); 9.72 (1H; S; NH)

MS: es:  $M^{\oplus} + 1 = 595$  [M = 594]

g. Ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-5-formyl-4-oxoquinoline-3-carboxylate

5

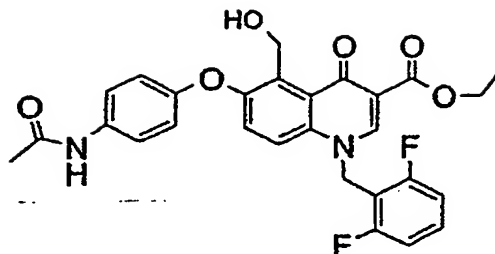


450 mg of the abovementioned styryl compound are dissolved in 25 ml of tetrahydrofuran and 7 ml of water and treated with 0.11 ml of a 2.5 percent solution of osmium tetroxide in tert-butanol. After stirring at room temperature for 15 minutes, 482 mg, after 20 and 22 hours 100 mg and after 24 hours a further 100 mg of sodium periodate, are added. After 26 hours, the mixture is diluted with water and extracted with ethyl acetate. After drying the organic phase using sodium sulfate, it is evaporated. 352 mg of the title compound are obtained as a foam.

20 NMR:  $\delta$  = 1.29 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.01 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.27 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.71 (s; NCH<sub>2</sub>); 7.12 - 7.22 (m; 2H; ArCH); 7.4 (d; 1H; ArCH); 7.43 - 7.64 (m; 3H; ArCH); 7.72 (d; 1H; ArCH); 9.0 (d; 1H; NCH); 9.97 (s; 1H; NH); 10.44 (s; 1H; CHO)

25 MS: FAB:  $M^{\oplus} + 1 = 521$  [M = 520]

h. Ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-5-hydroxymethyl-4-oxoquinoline-3-carboxylate

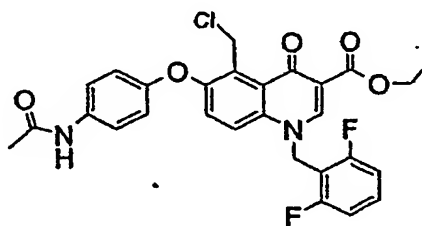


300 mg of the abovementioned aldehyde are dissolved in 13.8 ml of acetic acid and treated with 3 portions of 10 mg each of sodium borohydride at intervals of 10 minutes. After diluting with water, the mixture is extracted with ethyl acetate and the organic phase is washed neutral using sodium bicarbonate solution. After drying with sodium sulfate, it is evaporated. By chromatography on silica gel (eluent dichloromethane containing 0-10% isopropanol), 129 mg of the title compound are obtained as a foam.

NMR:  $\delta$  = 1.31 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.02 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.27 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 4.86 (d; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.12 (t; 1H; OH); 5.8 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 6.85 (d; 2H; ArCH); 7.12 - 7.22 (m; 2H; ArCH); 7.38 (d; 1H; ArCH); 7.42 - 7.59 (m; 3H; ArCH); 7.63 (d; 1H; ArCH); 8.94 (s; 1H; NCH); 9.5 (s; 1H; NH)

MS: FAB:  $M^+ + 1 = 523$  [ $M = 522$ ]

i. **Ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-chloromethyl-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate**





80 mg of the abovementioned alcohol are dissolved in 2 ml of dichloromethane and treated with 0.1 ml of thionyl chloride. After 20 minutes at room temperature, water is added, the mixture is extracted with 5 dichloromethane and the organic phase is washed with sodium chloride solution. After drying with sodium sulfate, it is evaporated. 80 mg of the title compound are obtained as a foam.

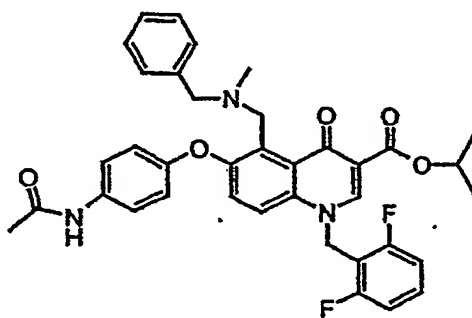
10 NMR:  $\delta$  = 1.33 (t; 3H; CH<sub>3</sub>); 2.07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>); 4.3 (q; 2H; OCH<sub>2</sub>); 5.66 (s; 2H; CH<sub>2</sub>Cl); 5.75 (s; 2H; NCH<sub>2</sub>); 6.98 (d; 2H; ArCH); 7.13 - 7.25 (m; 2H; ArCH); 7.3 (d; 1H; ArCH); 7.53 (t; 1H; ArCH); 7.61 (d; 2H; ArCH); 7.68 (d; 1H; ArCH); 8.82 (s; 1H; NCH); 9.98 (s; 1H; NH)

15 MS: es:  $M^{\oplus} + 1 = 541/543$  [M = 540/542]

#### Example 2

2-Propyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate

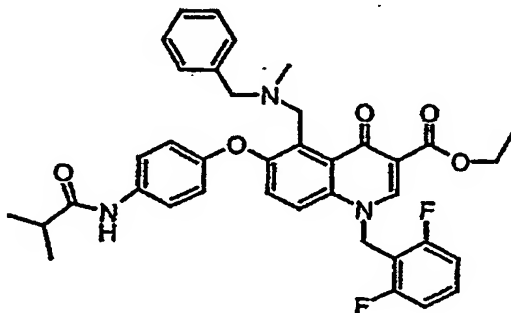
20



25 This compound is formed from ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate by heating with titanium tetraisopropoxide in isopropanol.

**Example 3**

**Ethyl 5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxoquinoline-3-carboxylate**



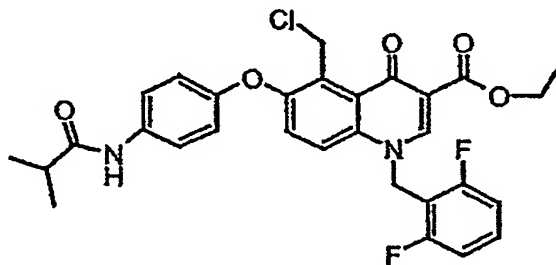
5

This compound is formed analogously to example 1 from ethyl [sic] 5-(chloromethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxoquinoline-3-carboxylate and N-methylbenzylamine as a foam.

10

**a. Ethyl [sic] 5-(chloromethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-6-(4-isobutyramidophenoxy)-4-oxo-quinoline-3-carboxylate**

15



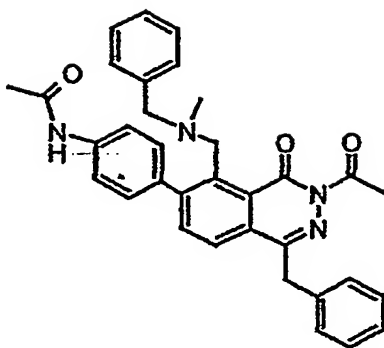
20

This compound is obtained if 4-isobutyramidophenol is used instead of 4-acetamidophenol in example 1/c. and reacted further analogously to example 1/d. to example 1/i..

**Example 4**

**3-Acetyl-6-(4-acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)phthalazin-4-one**

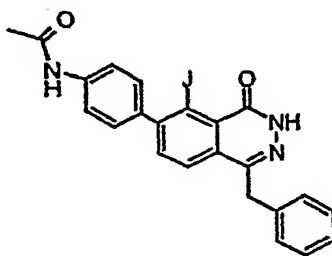
25



The title compound is obtained by reacting 6-(4-  
5 acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methylamino-  
methyl)phthalazin-4-one with acetyl chloride or acetic  
anhydride in the presence of a base such as sodium  
carbonate or sodium hydroxide.

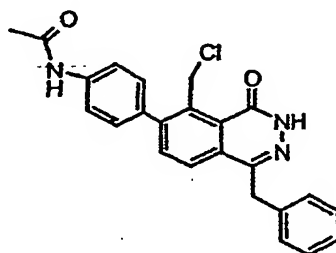
10 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-(N-benzyl-N-methyl-  
aminomethyl)phthalazin-4-one is obtained in the  
following way:

15 a. 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-iodophthalazin-4-  
one



1-Benzyl-5,6-diiodophthalazin-4-one (Indian J. Chem.  
20 16B, 1978, 301-304) are reacted with 1 equivalent of 4-  
acetamidophenylboronic acid analogously to example  
1/f.. The title compound is obtained pure by  
chromatography on silica gel.

b. 6-(4-Acetamidophenyl)-1-benzyl-5-chloromethyl-phthalazin-4-one

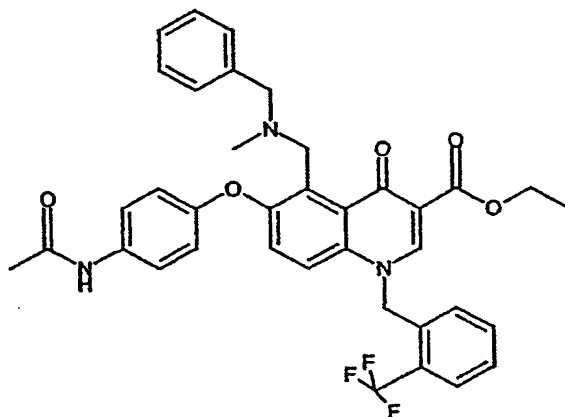


5

Example 5

Ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2'-trifluoromethylbenzyl)quinoline-3-carboxylate

10



130 mg (0.226 mmol) of ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(chloromethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2'-trifluoromethylbenzyl)quinoline-3-carboxylate, dissolved in 5 ml of DMF, are treated with 125  $\mu$ l of N,N-diisopropylethylamine and 126  $\mu$ l (0.97 mmol) of N-benzylmethylamine at  $-5^{\circ}\text{C}$ . After warming to room temperature, the reaction mixture is stirred for 20 hours and then added to 50 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The solid is filtered off with suction, washed with water and dried in vacuo. Further purification is carried out by chromatography on silica gel using an eluent consisting of

90 parts of dichloromethane, 10 parts of ethanol and 1 part of conc. ammonia  
( $R_f$  : 0.38).2 [sic]

5 45 mg of the title compound are obtained as a foam.

MS/molar peak,  $M^+$  = 658

The starting material ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(chloromethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1-(2'-trifluoromethylbenzyl)quinoline-3-carboxylate is prepared analogously  
10 to the route described in examples 1a to 1i using 2'-trifluoromethylbenzyl bromide instead of 2,6-difluoromethylbenzyl bromide.

#### Example 6

15 **Ethyl 6-(4-methylaminocarbonylphenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate**

35 mg (0.061 mmol) of ethyl 6-(4-methylaminocarbonylphenoxy)-5-(chloromethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate, dissolved in  
20 1.3  $\mu$ l [sic] of DMF, are treated with 35  $\mu$ l of N,N-diisopropylethylamine and 35  $\mu$ l (0.25 mmol) of N-methylbenzylamine at 0°C. After warming to room temperature,  
25 the reaction mixture is stirred for 20 hours and then added to 10 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The solid formed is filtered off with suction, washed with water and hexane and dried over phosphorus pentoxide in vacuo.

30 27 mg of the title compound are obtained as a foam.

MS (esi):  $M^+ + 1$  = 626 [ $M$  = 625]

The starting material ethyl 6-(4-methylaminocarbonylphenoxy)-5-(chloromethyl)-1-(2',6'-difluorobenzyl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylate is prepared  
35 analogously to the route described in examples 1a to 1i using 4-hydroxy-N-methylbenzamide instead of 4-acetamidophenol.

**Example 7**

**Ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(N-benzyl-N-methylamino-methyl)-1-(1-naphthylmethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylate**

45 mg (0.081 mmol) of ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(chloromethyl)-1-(1-naphthylmethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylate, dissolved in 1.7 ml of DMF, are treated with 46  $\mu$ l of N,N-diisopropylethylamine and 46  $\mu$ l (0.33 mmol) of N-methylbenzylamine at 0°C. After warming to room temperature, the reaction mixture is stirred for 20 hours and then added to 15 ml of saturated sodium bicarbonate solution. The solid formed is filtered off with suction, washed with water and hexane and dried over phosphorus pentoxide in vacuo. 32 mg of the title compound are obtained as a foam.

MS (esi):  $M^+ + 1 = 639$  [ $M = 638$ ]

The starting material ethyl 6-(4-acetamidophenoxy)-5-(chloromethyl)-1-(1-naphthylmethyl)-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylate is prepared analogously to the route described in examples 1a to 1i using 1-chloromethylnaphthalene instead of 2,6-difluoromethylbenzyl bromide.

**Example 8**

**Demonstration of the antagonistic action**

a) Materials

Buserelin was obtained from Wending (Frankfurt/Main, Germany). The compound was labelled with  $^{125}\text{I}$  by use of the chloramine T method and  $\text{Na}^{125}\text{I}$  (4000 Ci/mmol; Amersham-Buchler, Braunschweig, Germany). The labelled substance was purified by reverse phase HPLC on a Spherisorb ODS II column (250 x 4 mm, particle size 3  $\mu\text{m}$ ) by elution with 50% acetonitrile/0.15%

trifluoroacetic acid at a flow rate of a 0.5 ml/min.  
The specific activity was 2000 Ci/mmol.

5 All other chemicals were obtained from a commercial  
source in the highest available degree of purity.

b) Cell culture

Alpha T3-1 cells (Bilezikjian et al., Mol. Endocrinol  
[sic] 5 (1991), 347-355) were cultured on plastic  
10 tissue culture plates (Nunc, 245 x 245 x 20 mm) in DMEM  
medium (Gibco-BRL, Eggenstein-Leopoldshafen, Germany),  
containing penicillin (100 I.U./ml), streptomycin  
(0.1 mg/ml) and glutamine (0.01 mol/l) and 10% fetal  
calf serum (FCS; PAA Laboratories, Coelbe, Germany).  
15 CHO-3 cells (Schmid et al., J. Biol. Chem. 275 (2000),  
9193-9200) were cultured under identical conditions,  
apart from the fact that Ham's F12 medium (Gibco-BRL)  
was used.

20 10 confluent cell culture plates were rinsed twice with  
50 ml of phosphate-buffered saline solution (PBS). The  
cells were harvested in 5 ml of PBS by scraping off  
with a rubber scraper and sedimented by centrifugation  
at 800 rpm for 10 min in a laboratory centrifuge  
25 (Heraeus). The cell pellet was resuspended in 5 ml of  
0.25 mol/l sucrose/0.01 mol/l triethanolamine, pH 7.4.  
The cells were lyzed by three cycles of freezing in dry  
ice/ethanol bath and thawing at room temperature. The  
lyzate was centrifuged at 900 rpm for 10 min and the  
30 sediment was discarded. The supernatant was centrifuged  
at 18,000 rpm in a Sorvall SS34 rotor for 30 min. The  
pellet (cell membranes) was suspended by pottering in 5  
ml of assay buffer (0.25 mol/l sucrose, 0.01 mol/l  
triethanolamine, pH 7.5, 1 mg/ml ovalbumin) and stored  
35 at -20°C in 200 µl aliquots. The protein determination  
was carried out according to the method of Bradford  
(Anal. Biochem. 72 (1976), 248-254).

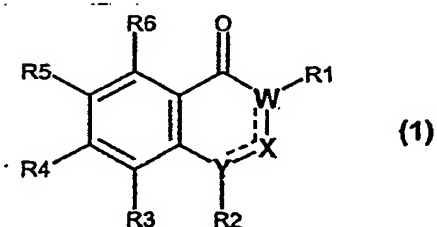
c. Receptor assay

Binding investigations for competition curves were carried out as triplicates. A test sample contained 60  $\mu$ l of the cell membrane suspension (10  $\mu$ g of protein for  $\alpha$ T3-1 cells or 40  $\mu$ g of protein for CHO3 cells), 20  $\mu$ l of  $^{125}$ I-labelled buserelin (100,000 Ipm [sic] per sample for competition curves and between 1500 and 200,000 Ipm [sic] for saturation experiments) and 20  $\mu$ l of test buffer or test compound solution. The test compounds were dissolved in distilled water or 50% ethanol. Serial dilutions ( $5 \times 10^{-6}$  mol/l to  $5 \times 10^{-12}$  mol/l) were prepared in test buffer. The nonspecific binding was determined in the presence of an excess of unlabelled buserelin ( $10^{-6}$  mol/l). The test samples were incubated at room temperature for 30 min. Bound and free ligand were separated by filtration (Whatman GF/C filters 2.5 cm diameter) using an Amicon 10x collection device and washed twice with 5 ml of 0.02 mol/l tris/HCl, pH 7.4. The filters were moistened with 0.3% polyethyleneimine (Serva; Heidelberg, Germany) for 30 min in order to reduce the nonspecific binding. The radioactivity retained by the filters was determined in a 5 channel gamma counter (Wallac LKB 1470 Wizard).



# Claims

1. A compound of the general formula (1):



5

in which

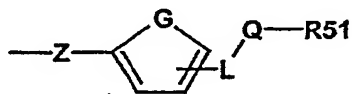
- 10  $R^1$  (a) is an acyl group  $-CO-R_{11}$  or CN, where  $R_{11}$  is a saturated, unsaturated, cyclic or/and (hetero)aromatic organic radical, in particular a linear or branched alkyl chain having 1-10 C atoms, or a phenyl, furan or thiophene group optionally substituted by alkyl groups or halogen atoms, and
- 15 (b) a carboxylic acid ester group  $-CO-OR_{12}$  or carboxamide group  $-CO-NR_{12}NR_{13}$  or a group  $-SO_x-R_{12}$  where  $x = 0, 1$  or  $2$  or  $-SO_2-NR_{12}NR_{13}$ , where  $R_{12}$  is a saturated, unsaturated, cyclic or/and (hetero)aromatic organic radical, in particular
- 20 a linear or branched alkyl chain having 1-10 C atoms, an aralkyl group having 7-20 C atoms, where the aryl radical can optionally be substituted by alkyl groups or halogen atoms, or a phenyl radical optionally substituted by
- 25 alkyl groups or halogen atoms and  $R_{13}$  can be a hydrogen atom or a linear or branched alkyl chain having 1-10 C atoms,
- or
- 30 (c) is the group  $-A-NR_{14}-CO-NR_{15}R_{16}$ , in which A is an alkylene group having 1-4 C atoms, in particular having 1 C atom, optionally substituted by a  $C_1-C_6$ -alkyl group, a carbonyl group, an oxygen atom or the group  $-SO_x-$  where

X = 0, 1 or 2, R14 and R15 in each case independently are a hydrogen atom or a linear or branched alkyl chain having 1-10 C atoms and R16 is a linear or branched alkyl chain having 1-10 C atoms, a cycloalkyl group having 3-10 C atoms, a cycloalkylalkyl group having 7-20 C atoms, an aralkyl group having 7-20 C atoms, where the aryl radical can optionally be substituted by alkyl groups or halogen atoms, a phenyl group optionally substituted by alkyl groups or halogen atoms, or a heterocyclic ring optionally substituted by alkyl groups or halogen atoms,

R2 is a group -CH(R21)R22, where R21 is a hydrogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkyl group or an optionally substituted phenyl ring and R22 is an optionally substituted phenyl ring or naphthyl ring, or a group -CH<sub>2</sub>CH(R23)R24, where R23 and R24 have the meaning of an optionally substituted phenyl ring,

R3 and R4 in each case independently can be a hydrogen atom or an alkyl group having 1-10 C atoms and R3 can also be a halogen atom,

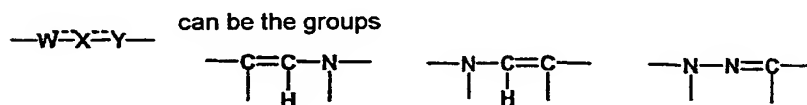
R5 is a group linked via the radical Z,



in which G is -C=C-, -C=N-, -N=C-, an oxygen or sulfur atom, Z is a direct bond, an oxygen or a sulfur atom, the group CH-R52 or -CHR52-CH-R53-, where R52 and R53 independently of one another have the meaning of a hydrogen atom or an alkyl group and n is the numbers 1 and 2, a -C≡C- triple bond or a group -CR52=CR53- or C=CR52R53 having the E or Z configuration, where R52 and R53 independently of one another

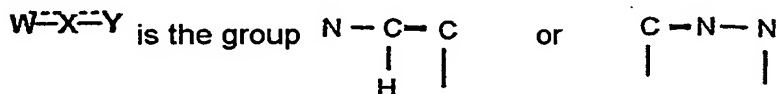
have the meaning of a hydrogen atom or an alkyl group, L is a CH<sub>2</sub> or an NH group, Q is a carbonyl or -SO<sub>x</sub> group where X = 0, 1 or 2 and R51 is an amino group optionally substituted by an alkyl group, or a linear or branched alkyl group optionally substituted by halogen atoms, hydroxyl or alkoxy groups or a cycloalkyl group having 3-7 ring members, optionally substituted by halogen atoms, hydroxyl or alkoxy groups,

R6 is the group CH<sub>2</sub>-N(R61)R62, where R61 in each case independently is a hydrogen atom or an alkyl group and R62 is an alkyl group or an optionally substituted aralkyl group or heteroarylalkyl group having 7-20 C atoms and



in any orientation, and further all stereoisomers of the structures mentioned, or salts thereof with physiologically tolerable acids or bases.

2. A compound as claimed in claims 1, **characterized in that**



3. A compound as claimed in claim 1 or 2, **characterized in that**

R1 is the group -CO-R11.

4. A compound as claimed in claim 3, **characterized in that**

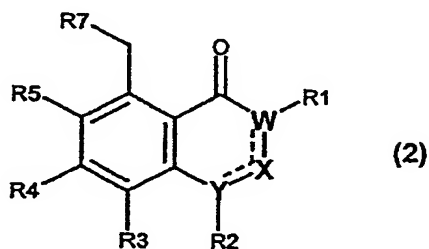
R11 is selected from methyl, ethyl, i-propyl, phenyl, 2-thienyl and 2-furyl.

5. A compound as claimed in claim 1 or 2,  
**characterized in that**  
R1 is the group -CO-OR12.
- 5 6. A compound as claimed in claim 5,  
**characterized in that**  
R12 is selected from methyl, ethyl or i-propyl.
- 10 7. A compound as claimed in one of claims 1 to 6,  
**characterized in that**  
R2 is a 2'',5'-difluorobenzyl group.
- 15 8. A compound as claimed in one of claims 1 to 7,  
**characterized in that**  
R3 and R4 are hydrogen atoms.
- 20 9. A compound as claimed in one of claims 1 to 8,  
**characterized in that**  
Z is a direct bond or an oxygen atom.
- 25 10. A compound as claimed in one of claims 1 to 9,  
**characterized in that**  
G is -C=C-.
- 30 12. A compound as claimed in one of claims 1 to 11,  
**characterized in that**  
Q is a carbonyl group and R51 is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl  
group.
- 35 13. A compound as claimed in one of claims 1 to 12,  
**characterized in that**  
R61 is a hydrogen atom or a methyl group or/and  
R62 is a benzyl group.

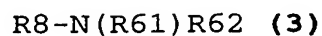
14. The use of compounds as claimed in one of claims 1 to 13 as antagonists of gonadotropin-releasing hormone (GnRH).

5 15. The use as claimed in claim 14 for male fertility control, for hormone therapy, for the treatment of female sub- and infertility, for female contraception and for tumor control.

10 16. A process for the preparation of compounds of the general formula (1) by  
(a) reaction of a compound of the general formula (2)

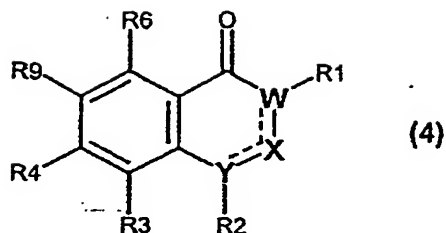


15  
where R7 is a leaving group and all other radicals have the meaning indicated in compound (1), with a compound of the general  
20 formula (3)

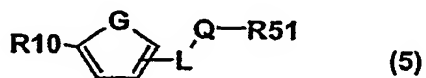


25 where R8 is a hydrogen atom or a metal atom and R61 and R62 have the meanings indicated in compound (1),

(b) reaction of a compound of the general formula (4)

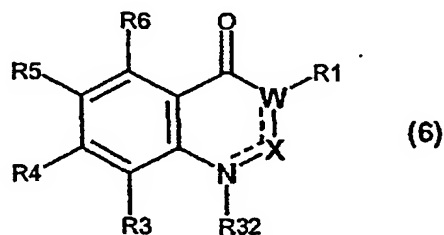


in which R9 is the group  $-\text{OSO}_2\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ , a halogen atom, particularly a bromine or iodine atom or another leaving group and all other radicals have the meaning indicated in compound (1), with a compound of the general formula (5)



where R10 is a group containing a metal or a nonmetal, a hydroxyl or mercapto group optionally converted into a metal salt, the group  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_{31}$  or a group  $-\text{CR}_{52}=\text{CR}_{53}\text{R}_{31}$  or  $-\text{CR}_{31}=\text{CR}_{52}\text{R}_{53}$  having the E or Z configuration, in which R31 is a group containing a metal or a nonmetal and all other radicals have the meaning indicated in compound (1), with or without participation of a catalyst;

(c) if Y in compound (1) is a nitrogen atom, by reaction of a compound of the general formula (6)



where R32 is a hydrogen atom or a metal atom  
and all other radicals have the meaning  
indicated in compound (1), with a compound of  
the general formula (7)

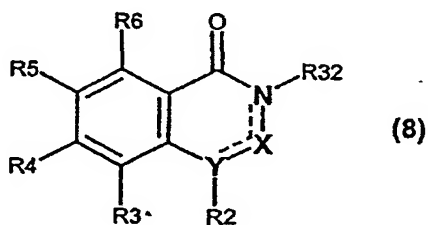
5

R33R2 (7)

where R33 is a leaving group and R2 has the  
meaning indicated in compound (1), or

10

- (d) if W in compound (1) is a nitrogen atom, by  
reaction of a compound of the general formula  
(8)



15

where R32 is a hydrogen atom or a metal atom  
and all other radicals have the meaning  
indicated in compound (1), with a compound of  
the general formula (9)

20

R33-R1 (9)

where R33 is a leaving group and R1 has the  
meaning indicated in compound (1).

25

**Abstract**

The invention relates to novel quinoline, isoquinoline  
and phthalazine derivatives as antagonists of the  
5 gonadotropin-releasing hormone.